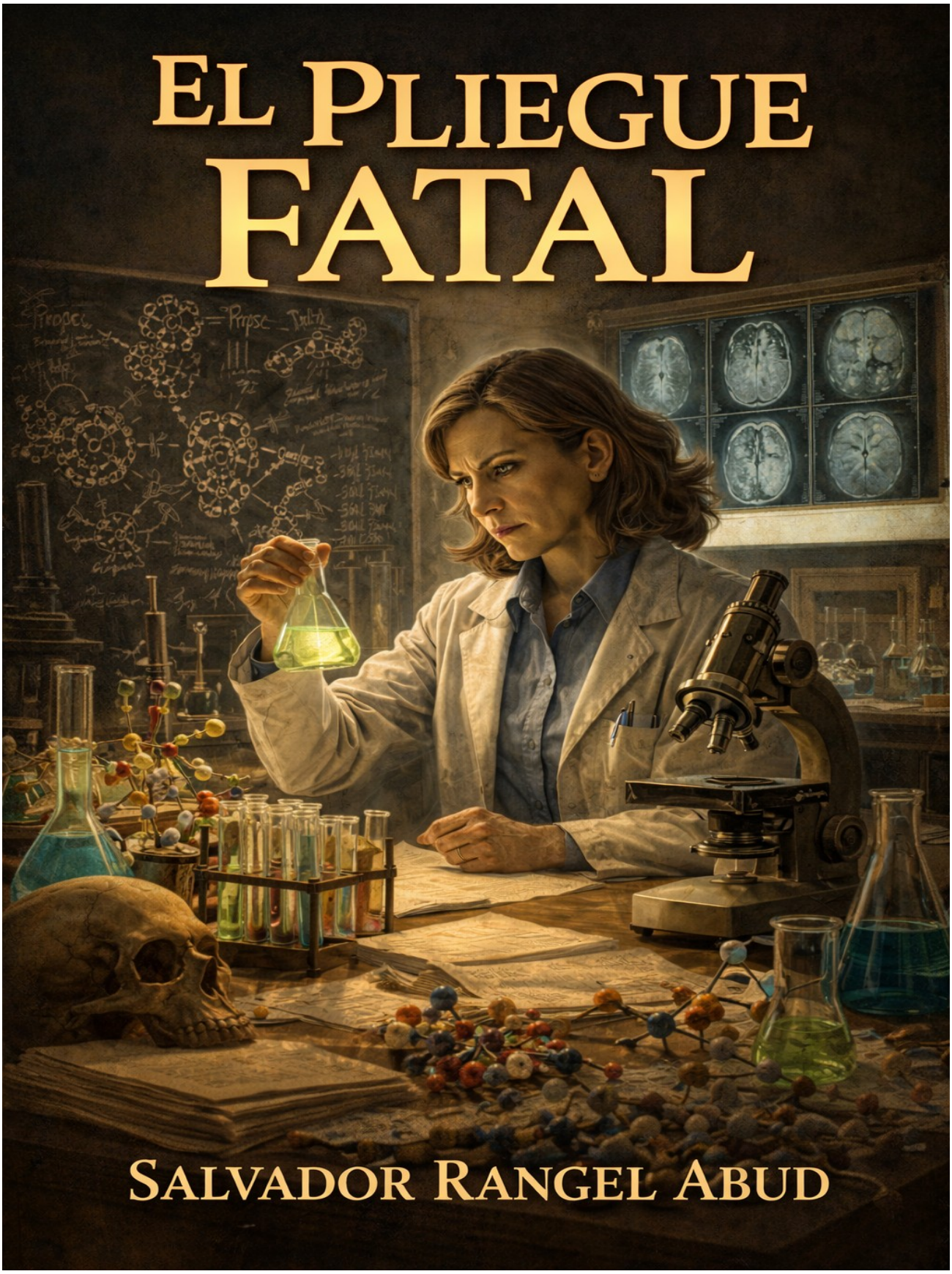
El Pliegue Fatal
Salvador Rangel Abud

EL PLIEGUE FATAL

Salvador Rangel Abud

SINOPSIS

Londres, 2031. La doctora Millicent Cavendish, neuróloga molecular del University College London y descendiente directa de los duques de Devonshire, lidera el ensayo clínico más prometedor en la historia del tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica: Conformin-7, una molécula diseñada para estabilizar TDP-43 en el núcleo neuronal y prevenir su migración citoplásmica patológica. Los primeros resultados son espectaculares. Los medios la proclaman heroína. El Parlamento la cita. La industria farmacéutica la corteja.

Pero dieciséis meses después del inicio del ensayo, uno de sus pacientes —Arthur Pemberton-Ward, ingeniero civil jubilado, 58 años— desarrolla un cuadro neurológico que va más allá de la progresión esperada de la ELA. Luego otro paciente. Luego cuatro más. Y entonces aparece el primer caso en alguien que nunca recibió el fármaco: Claire, la hija de Arthur, que lleva meses cuidando a su padre sin ninguna barrera de protección porque nadie imaginaba que fuera necesaria.

Lo que Millicent desencadenó no es una infección convencional. Es TDP-43*: una variante conformacional de la proteína, generada por Conformin-7, resistente a proteasas, transmisible mediante exosomas en fluidos corporales, capaz de inducir en neuronas motoras sanas el mismo plegamiento anómalo que la generó. Una proteína que aprendió a doblar a otras proteínas. Y el molde lo fabricó ella.

Lo que sigue es la historia de una mujer que debe salvar a sus pacientes, enfrentar a su propia institución, sobrevivir a los medios, resistir al Gobierno y encontrar —en el mismo mecanismo que causó el daño— la única vía posible de redención científica.

SOBRE EL AUTOR

Salvador Rangel Abud es médico cirujano, especialista en salud pública, maestro en administración de hospitales y doctorando en ciencias además de escritor aficionado con más de cien novelas publicadas.

En El Pliegue Fatal el autor combina su formación científica con una narrativa accesible para lectores de cualquier perfil. La base bioquímica y fisiopatológica de la novela —el comportamiento priónico de TDP-43, la transmisión exosomal, el diseño de péptidos inhibidores de nucleación— está sustentada en investigación publicada y extrapolada con plausibilidad rigurosa hacia un escenario clínico hipotético. Ningún mecanismo descrito viola los principios establecidos de la bioquímica de proteínas.

La elección del estilo narrativo —tercera persona clásica, omnisciente, con pulso periodístico— impone a la historia la credibilidad de quien consigna hechos que

ocurrieron, aunque ocurrieran en 2031 y en un laboratorio del UCL.

DETALLES DE PUBLICACIÓN

Título: El Pliegue Fatal

Autor: Salvador Rangel Abud

Género: Ciencia ficción científicamente plausible / Thriller médico / Drama institucional

Extensión: ~22,000 palabras aproximadamente

Estructura: Prólogo + 10 capítulos + Epílogo

Ambientación: Londres y Manchester, 2031-2032

Idioma: Español

Año de publicación: 2032

Plataforma: Internet Archive — Acceso abierto

Contacto: wrangel.1352@gmail.com

NOTA DEL AUTOR

Hay una pregunta que la biología tardó décadas en tomarse en serio porque su respuesta era demasiado incómoda: ¿puede una proteína matar sin genes, sin virus, sin bacterias, sin ningún material genético de por medio?

La respuesta, demostrada ante los ojos incrédulos de la comunidad científica a lo largo de los años ochenta y noventa, es sí. Y la historia de las vacas locas —la encefalopatía espongiforme bovina y su derivación en la variante de Creutzfeldt-Jakob que mató a decenas de personas jóvenes en el Reino Unido— es la prueba más dramática y más documentada de ese principio.

Escribí esta novela convencido de que ese principio no terminó con las vacas locas. La ciencia actual sabe que TDP-43, la proteína central de la esclerosis lateral amiotrófica, tiene un dominio de baja complejidad intrínsecamente prionizable. Sabe que los exosomas pueden transportar proteínas mal plegadas entre células. Sabe que las chaperonas moleculares son los guardianes del plegamiento correcto y que si fallan, el equilibrio conformacional puede desplazarse hacia estados que la célula no puede controlar.

Lo que no sabe todavía es exactamente cuándo y cómo esos conocimientos van a converger en algo que nadie quería que convergiera.

Esta novela es esa convergencia. Ficticia. Plausible. Ojalá que solo ficticia.

LICENCIA

Esta obra se publica bajo la licencia Creative Commons:

Salvador Rangel Abud © Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)

Usted es libre de compartir y distribuir esta obra en cualquier medio o formato, siempre que se otorgue crédito apropiado al autor, no se utilice con fines comerciales y no se generen obras derivadas sin autorización expresa. Más información:

creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0

PALABRAS CLAVE

esclerosis lateral amiotrófica · TDP-43 · proteínas priónicas · plegamiento proteico · exosomas · ciencia ficción médica · thriller científico · Creutzfeldt-Jakob · UCL Londres · ensayo clínico · enfermedad iatrogénica · neurología molecular · péptido terapéutico · ética científica · novela en español

TEMAS PRINCIPALES

La novela opera en la grieta entre el conocimiento científico y sus consecuencias no anticipadas: el plegamiento proteico como principio físico que la célula controla hasta que deja de controlarlo.

La diferencia entre un efecto adverso no previsto y negligencia científica, que es la distinción más difícil de sostener cuando las consecuencias son reales y tienen nombre y apellido.

La transmisión de una conformación patológica como nueva categoría de riesgo sanitario que la regulación no contemplaba y que obliga a rediseñar los protocolos desde la base.

El tiempo como variable clínica y moral: el tiempo que tarda una fibrilla en volverse irreversible es exactamente el mismo tiempo que tiene una investigadora para encontrar la solución.

La institución científica y sus mecanismos de contención frente al error propio, cuando reconocer el error y contenerlo son objetivos que no siempre apuntan en la misma dirección.

La memoria como motor de la investigación: la historia de Eleanor Ashfield como pregunta de infancia que tardó treinta y seis años en responderse.

CITAS DESTACADAS

"La diferencia entre un remedio y un veneno no está en la molécula. Está en la forma que adopta."

"TDP-43 no muere dentro de la neurona. La abandona. Y lo que deja atrás es peor que su ausencia: es su sombra mal plegada, buscando a quién imitar."

"La honestidad sin adorno fue percibida por la mitad de los periodistas como arrogancia y por la otra mitad como coraje. Hay una diferencia."

"No lo dejó como una ofrenda. Lo dejó como una respuesta."

"La ciencia no avanza en línea recta. Avanza a tientas, con instrumentos imperfectos, bajo presiones que no aparecen en los artículos publicados."

COMPARACIONES LITERARIAS

Los lectores familiarizados con las siguientes obras encontrarán en El Pliegue Fatal un territorio narrativo cercano, con la voz propia de su autor.

Irving Wallace (El expediente, El médico): la narrativa de no ficción novelada con personajes construidos desde la acción y el diálogo, sin psicologismo innecesario, con el pulso del periodismo de investigación trasladado a la ficción.

Michael Crichton (The Andromeda Strain, Next): la ciencia explicada con urgencia narrativa, el procedimiento de laboratorio como fuente de tensión dramática, la institución científica como escenario de conflicto moral.

Noah Gordon (El Médico, La Doctora Cole): el personaje médico enfrentado a dilemas que la formación técnica no resuelve, la medicina como vocación que exige un precio personal que ningún protocolo contempla.

Richard Preston (The Hot Zone, The Cobra Event): la amenaza biológica descrita con rigor científico y ritmo de thriller, la frontera entre lo conocido y lo desconocido como territorio donde ocurre la historia.

Dentro de la narrativa de Salvador Rangel Abud, esta novela representa su registro más técnicamente riguroso: donde otras obras exploran la política, la historia o la psicología, El Pliegue Fatal pone la bioquímica molecular en el centro de la trama y demuestra que el drama más intenso puede vivir en la estructura tridimensional de una proteína.

PREGUNTAS PARA DISCUSIÓN

Millicent tarda varios días en notificar a la MHRA después de detectar la primera señal anómala. ¿Es esa demora negligencia, cálculo racional o ambas cosas?

La pregunta del abogado en el tribunal —¿podría haber sido consciente del riesgo si hubiera realizado los análisis que los datos sugerían?— no tiene una respuesta perfecta. ¿Qué habría hecho usted en su lugar?

Arthur Pemberton-Ward muere sabiendo que su hija está bien. ¿Es eso un final justo o simplemente es el final que ocurrió?

Graham Ellsworth, el paciente que no responde al tratamiento, le dice a Millicent: "¿Ha hecho usted todo lo que podía hacer?" y cuando ella dice que sí, responde: "Entonces no es culpa suya." ¿Tiene razón?

La novela sugiere que el daño de Conformin-7 generó, como subproducto, una línea de investigación que avanzará la comprensión de la ELA durante décadas. ¿Cambia eso el juicio moral sobre lo ocurrido?

CÓMO CITAR ESTA OBRA

APA: Rangel Abud, S. (2032). El Pliegue Fatal. Internet Archive. https://archive.org

MLA: Rangel Abud, Salvador. El Pliegue Fatal. Internet Archive, 2032.

Chicago: Rangel Abud, Salvador. El Pliegue Fatal. Internet Archive, 2032.

CONTACTO Y OTRAS OBRAS

Correo electrónico: wrangel.1352@gmail.com

Salvador Rangel Abud es autor de más de cien novelas publicadas. Su obra abarca el thriller científico, la novela de neurodiversidad, la comedia negra, la ciencia ficción, la sátira política, la crónica costumbrista, la fábula ética, la comedia eclesiástica, el drama psicológico histórico, el thriller médico de denuncia, la comedia romántica, el thriller psicológico clínico, la novela bucólico-costumbrista, el thriller de intriga familiar, la ficción onírica, la ciencia ficción de base científica, la ficción especulativa política, la novela coral carcelaria, la sátira histórica y —como demuestra esta entrega— el thriller de ciencia ficción científicamente plausible con base en bioquímica molecular. Todas sus obras de acceso abierto se encuentran disponibles en Internet Archive bajo licencia CC BY-NC-ND 4.0. Para solicitudes de reseña, colaboración editorial o derechos de traducción, contactar directamente al autor por correo electrónico.

MENSAJE FINAL

Hay una pregunta que El Pliegue Fatal formula desde su primera página y no responde del todo, porque no puede responderse del todo: ¿dónde termina el riesgo calculable y comienza la negligencia cuando el error es no haber calculado lo que todavía no existía en ningún modelo?

Millicent Cavendish trabaja en la frontera de lo conocido, que es el único lugar donde la ciencia avanza. En ese lugar, los errores no son siempre el resultado de la imprudencia. A veces son el resultado de haber llegado antes de que existieran las herramientas para no cometerlos.

Eso no los hace menos reales. No los hace menos dolorosos. No los hace menos costosos para las personas que los reciben sin haberlos buscado.

Esta novela es, en el fondo, un homenaje a los investigadores que trabajan en ese límite y que cargan con las consecuencias de estar ahí. Y una invitación a no confundir la certeza que la ciencia produce con la certeza que la ciencia tiene mientras la produce.

La forma lo es todo. Y a veces, sin que nadie lo planificara, la forma equivocada mata.

© 2032 Salvador Rangel Abud · CC BY-NC-ND 4.0 · wrangel.1352@gmail.com · Internet Archive · Serie No. 1/10

ÍNDICE

PRÓLOGO: LOS INICIOS
CAPÍTULO 1: LA PROTEÍNA QUE DESERTA
CAPÍTULO 2: LA PRIMERA SEÑAL
CAPÍTULO 3: EXOSOMAS
CAPÍTULO 4: EL EXPEDIENTE ELEANOR
CAPÍTULO 5: LA CARRERA CONTRA EL PLIEGUE
CAPÍTULO 6: EL FUEGO MEDIÁTICO
CAPÍTULO 7: TDP-43 EN EL TRIBUNAL
CAPÍTULO 8: EL PÉPTIDO RT-43
CAPÍTULO 9: USO COMPASIVO

CAPÍTULO 10: LO QUE QUEDA
EPÍLOGO: LOS RECUERDOS

EL PLIEGUE FATAL

Lo que no puede doblarse, se rompe.
Lo que puede doblarse demasiado, mata.
—Millicent Cavendish

PRÓLOGO

LOS INICIOS

Londres, noviembre de 1996. University College Hospital.

Hay una pregunta que la biología tardó décadas en tomarse en serio porque su respuesta era demasiado incómoda: ¿puede una proteína matar sin genes, sin virus, sin bacterias, sin ningún material genético de por medio?

La respuesta, demostrada ante los ojos incrédulos de la comunidad científica internacional a lo largo de los años ochenta y noventa, es sí.

Para entender cómo, hay que entender primero qué es una proteína.

No en el sentido en que aparece en las etiquetas nutricionales, sino en el sentido en que existe dentro de cada célula del cuerpo humano. Una proteína es una cadena de aminoácidos —los bloques elementales de la vida— ensamblada siguiendo las instrucciones del ADN. Esa cadena, por sí sola, no significa nada. Lo que le da sentido, lo que la convierte en una herramienta biológica funcional,

es la forma tridimensional que adopta al plegarse sobre sí misma. La secuencia de aminoácidos determina esa forma. La forma determina la función. Y la función determina si la célula vive, trabaja o muere.

Dicho de otra manera: en biología, la forma lo es todo.

Ahora viene la parte inquietante.

Algunas proteínas pueden adoptar más de una forma estable. No por mutación, no por daño en el ADN, no por ningún error en la receta genética. La receta puede ser perfecta y, sin embargo, bajo ciertas condiciones, la proteína termina doblándose de una manera diferente. Una manera que la hace irreconocible para los sistemas de control celular. Una manera que la hace resistente a las enzimas diseñadas para degradarla. Una manera que la hace pegajosa, capaz de adherirse a otras proteínas idénticas y arrastrarlas hacia la misma forma equivocada.

Y ahí está el mecanismo. No hay virus. No hay bacteria. No hay gen defectuoso. Solo una proteína con la forma incorrecta que actúa como molde y convierte a las proteínas sanas a su propia conformación anómala, una tras otra, en una cadena de dominó molecular que avanza en silencio durante años antes de que los síntomas aparezcan.

A estas proteínas capaces de ese proceso se les llama priones.

La palabra fue acuñada por el neurocientífico estadounidense Stanley Prusiner en 1982, quien propuso que el agente responsable de ciertas enfermedades cerebrales devastadoras no era un virus ni una bacteria, sino una proteína con propiedades infecciosas. La comunidad científica lo recibió con escepticismo que en algunos casos no distaba mucho del ridículo. En 1997 le dieron el Premio Nobel de Medicina. Para entonces, ya era tarde para varias decenas de personas en el Reino Unido.

Porque mientras el debate académico continuaba, la proteína priónica no esperó.

Durante años, los ganaderos británicos habían alimentado a sus vacas con harinas elaboradas a partir de restos animales procesados industrialmente. Era eficiente. Era barato. Era, desde cualquier ángulo económico, una decisión racional. Lo que nadie calculó —porque nadie en la historia de la medicina había necesitado calcularlo— era que en esas harinas podía sobrevivir una proteína con la forma equivocada, resistente al calor, resistente a los procesos de esterilización convencional, capaz de atravesar el tracto digestivo de un rumiante, llegar al sistema nervioso central y comenzar silenciosamente su trabajo de conversión.

El resultado fue la encefalopatía espongiforme bovina, conocida en los titulares de los años noventa como la enfermedad de las vacas locas. El cerebro de los animales afectados, visto al microscopio, tenía el aspecto de una esponja: agujereado, devastado, irreconocible. No había inflamación. No había signos de infección convencional. Solo la acumulación progresiva de proteína mal plegada y el rastro de neuronas muertas a su paso.

Hasta ahí, podría haber sido una tragedia veterinaria y económica.

Pero la proteína priónica tenía una capacidad que los modelos previos no habían anticipado en su totalidad: podía cruzar la barrera entre especies. Y lo hizo.

En 1996, las autoridades sanitarias del Reino Unido confirmaron lo que algunos investigadores temían desde años atrás: una nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob estaba apareciendo en personas jóvenes. A diferencia de la forma clásica de esa enfermedad, que afecta a personas mayores y tiene causas distintas, esta variante golpeaba a individuos de veinte, treinta, cuarenta años. Comenzaba con síntomas psiquiátricos —ansiedad, cambios de personalidad, depresión— que con frecuencia llevaban a diagnósticos equivocados durante meses. Luego venía el deterioro neurológico progresivo: pérdida de coordinación, dificultad para hablar, demencia. El desenlace era invariablemente fatal. No había tratamiento. No había forma de detenerla una vez iniciada.

La causa era el consumo de carne de res contaminada con proteína priónica durante los años del brote bovino.

El mecanismo era el mismo de siempre: una proteína con la forma equivocada, actuando como molde, convirtiendo a las proteínas sanas del cerebro humano una a una, en silencio, durante años.

Lo que la epidemia de los noventa dejó en la ciencia no fue solo un protocolo de seguridad alimentaria y el sacrificio de millones de cabezas de ganado. Dejó algo más duradero y más fértil: una pregunta.

Si la proteína priónica puede comportarse así —si puede ser infecciosa sin tener material genético, si puede propagarse de célula en célula usando como única herramienta su propia forma tridimensional— ¿hay otras proteínas capaces de lo mismo?

La respuesta, construida a lo largo de los últimos treinta años por miles de investigadores en laboratorios de todo el mundo, es también incómoda: sí.

No exactamente igual. No con la misma capacidad de transmisión entre individuos. Pero el mecanismo fundamental —adoptar una conformación anómala, resistir la degradación, actuar como molde sobre proteínas sanas— no es exclusivo de los priones clásicos. Es un principio físico general de la química de proteínas. Una posibilidad inscrita en la naturaleza misma de las moléculas.

En la enfermedad de Alzheimer, dos proteínas llamadas beta-amiloide y tau forman agregados que se propagan de neurona en neurona siguiendo patrones anatómicos predecibles, como si siguieran un mapa. En la enfermedad de Parkinson, una proteína llamada alfa-sinucleína forma inclusiones que los investigadores han demostrado, en modelos experimentales, que pueden trasladarse de una neurona a otra y sembrar la misma conformación anómala en la célula receptora. En la esclerosis lateral amiotrófica —la enfermedad que destruye progresivamente las neuronas que controlan el movimiento voluntario, dejando la inteligencia intacta dentro de un cuerpo que se paraliza— una proteína llamada TDP-43 abandona el núcleo de la neurona, donde cumple funciones esenciales para la supervivencia celular, y se acumula en el

citoplasma formando agregados con una arquitectura molecular que los científicos, con exacta precisión técnica, califican de prion-like: similar a la de los priones.

Parecida. No idéntica. La diferencia importa y se explicará en su momento.

Pero parecida.

Hay un concepto que atraviesa toda esta ciencia y que conviene entender antes de continuar, porque aparecerá en cada página de lo que sigue: el plegamiento de proteínas.

Cuando una cadena de aminoácidos sale del ribosoma —la maquinaria celular que fabrica proteínas siguiendo las instrucciones del ADN— está extendida, sin forma. Lo que ocurre a continuación es uno de los procesos más complejos y más rápidos de la biología: la cadena se pliega sobre sí misma en milisegundos, guiada por las fuerzas físicas entre sus propios componentes y asistida por proteínas especializadas llamadas chaperonas moleculares, cuya única función es asegurarse de que el plegamiento ocurra correctamente.

Las chaperonas son, en sentido estricto, los guardianes de la forma.

Sin ellas, o cuando fallan, las proteínas pueden plegarse de manera incorrecta. La mayoría de las proteínas mal plegadas son detectadas y destruidas por sistemas de control celular sofisticados: el proteasoma, la autofagia, el control de calidad del retículo endoplásmico. La célula es, en condiciones normales, extraordinariamente eficiente en ese trabajo de vigilancia.

Pero hay proteínas que escapan a ese control. Proteínas cuya forma incorrecta es tan estable, tan resistente a la degradación, tan capaz de ocultarse de los mecanismos de vigilancia celular, que se acumulan progresivamente. Y algunas de esas proteínas, además, tienen la capacidad de reclutar a otras proteínas sanas hacia su misma conformación anómala.

Ese proceso —la propagación templada de una conformación patológica, sin intervención de material genético, célula por célula, neurona por neurona— es lo que los científicos describen cuando hablan de proteínas priónicas o prion-like.

No es metáfora. Es bioquímica.

Una última cosa antes de que comience esta historia.

La ciencia no avanza en línea recta. Avanza a tientas, con instrumentos imperfectos, bajo presiones institucionales, económicas y personales que no aparecen en los artículos publicados. Los investigadores que trabajan en las fronteras del conocimiento toman decisiones con la información que tienen, no con la que tendrán. Hay errores que solo son visibles en retrospectiva. Hay consecuencias que ningún modelo predijo porque nadie había tenido razones para construir ese modelo.

Eso no es negligencia. Es el precio de trabajar en el límite de lo conocido.

Aunque a veces, cuando las consecuencias llegan, esa distinción resulta difícil de sostener.

En las páginas que siguen, la doctora Millicent Cavendish —neuróloga molecular, profesora del University College London, descendiente directa de los duques de Devonshire y, antes que todo eso, una niña de once años sentada en una sala de espera de este mismo hospital treinta y cinco años atrás— aprenderá esa distinción de la única manera en que ciertas lecciones se aprenden.

Pagándola.

Capítulo 1

La proteína que deserta

La conferencia comenzó con tres minutos de retraso porque Millicent Cavendish no encontraba sus notas.

No era que las hubiera perdido. Las había dejado deliberadamente en el cajón superior de su escritorio esa mañana, después de releerlas por última vez y decidir que no las necesitaba. Veintitrés años estudiando el comportamiento de las proteínas neuronales le habían enseñado que los datos que realmente importan no se leen desde un papel: se llevan en algún lugar entre el esternón y la garganta, listos para salir en el orden correcto cuando la situación lo exige. Pero al entrar al Auditorio Rayne del University College London y ver las doscientas sillas ocupadas, más las personas de pie a lo largo de las paredes laterales, sintió por primera vez en muchos años algo parecido al vértigo.

No era miedo. Millicent Cavendish no tenía una relación sencilla con el miedo. Era otra cosa: la conciencia súbita de que lo que estaba a punto de decir no podría no haberse dicho.

Se acomodó frente al podio, abrió el ordenador portátil, esperó a que apareciera la primera diapositiva y miró a la sala.

—Hace exactamente dieciséis meses —dijo sin preámbulo— administramos la primera dosis de Conformin-7 a un ser humano. Esta tarde les voy a explicar qué hemos aprendido desde entonces.

Hubo un silencio. No el silencio educado de las audiencias que esperan, sino el silencio tenso de las audiencias que ya saben que están a punto de escuchar algo que van a tener que pensar durante días. Millicent lo reconoció. Llevaba años construyendo ese tipo de silencios en ese auditorio.

Tenía cuarenta y seis años, aunque la mayoría de las personas que la veían por primera vez le calculaban menos. Era alta, con el cabello castaño oscuro recogido sin coquetería, y tenía la costumbre de sostener la mirada de quien le hablaba durante exactamente el tiempo necesario para que la otra persona entendiera que había sido escuchada con atención. Vestía siempre de forma austera, como si la ropa fuera un asunto resuelto hace tiempo y no valiera la pena reconsiderarlo. Sus colegas del departamento de Neurología Molecular sabían que esa austeridad no era descuido: era la misma economía que aplicaba a todo lo demás.

Era la profesora Millicent Cavendish, titular de la Cátedra Ashby de Neurología Molecular, directora del Laboratorio de Proteostasis Neuronal, y desde hacía

dieciséis meses, la investigadora principal del ensayo clínico de fase II más discutido de Europa.

También era, aunque esto no lo sabía nadie en esa sala excepto ella misma, la hija de Eleanor Ashfield.

Pero eso vendría después.

La primera diapositiva mostraba una imagen de microscopía electrónica: una neurona motora sana junto a una neurona motora en estado avanzado de degeneración por esclerosis lateral amiotrófica. El contraste era brutal y calculado. Millicent había seleccionado esas dos imágenes específicas entre varios cientos porque eran las que mejor comunicaban, sin palabras, lo que la ELA hace al sistema nervioso de quienes la padecen.

—La esclerosis lateral amiotrófica destruye las neuronas que controlan el movimiento voluntario —dijo—. Caminar, hablar, tragar, respirar. Lo hace de forma progresiva e irreversible. En el noventa y siete por ciento de los casos, el mecanismo central implica a una proteína llamada TDP-43.

Avanzó a la siguiente diapositiva. Un esquema molecular, limpio y codificado en colores, mostraba TDP-43 en su estado normal: una estructura compacta anclada en el núcleo de la neurona, rodeada de filamentos de ARN mensajero.

—TDP-43 vive en el núcleo celular. Trabaja con el ARN: lo procesa, lo regula, lo mantiene funcional. Es una proteína esencial. Sin ella, la neurona no puede gestionar correctamente su propia expresión genética.

Nueva diapositiva. La misma proteína, ahora fragmentada, dispersa en el citoplasma, formando acúmulos densos y desordenados lejos del núcleo.

—En la ELA, TDP-43 abandona el núcleo. Se hiper fosforila, se fragmenta, se acumula en el citoplasma formando inclusiones. El resultado es doble: el núcleo pierde su regulador principal y el citoplasma se llena de agregados tóxicos. La neurona muere por dos razones simultáneas. No es una enfermedad con un mecanismo. Es una enfermedad con dos mecanismos que se potencian mutuamente.

Hizo una pausa breve.

—Conformin-7 fue diseñado para interrumpir ese proceso en su primer paso. Si TDP-43 no abandona el núcleo, no agrega, no mata. La lógica terapéutica es tan directa como eso.

En la tercera fila, el doctor Arjun Chowdhury tomaba notas en un cuaderno de tapas azules aunque conocía cada dato de la presentación mejor que nadie excepto Millicent. Era un hábito de trabajo que había desarrollado durante su doctorado y del que no había conseguido deshacerse: escribir a mano lo que escuchaba lo ayudaba a detectar inconsistencias. Esa tarde no detectó ninguna, lo cual no lo sorprendió. Millicent Cavendish no presentaba datos con inconsistencias. Era una de las pocas certezas absolutas de su vida profesional.

A su derecha, la doctora Sinead O'Farrell miraba la pantalla con los brazos cruzados y una expresión que sus colegas habrían identificado como concentración intensa pero que en realidad era algo más cercano a la emoción

contenida. Sinead llevaba seis años en el laboratorio de Millicent y había visto el nacimiento de Conformin-7 desde sus primeras síntesis en fase preclínica. Ver esos datos presentados ante doscientas personas en el Auditorio Rayne le producía una satisfacción que no sabía muy bien cómo clasificar.

Marcus Webb estaba de pie junto a la pared del fondo, con las manos en los bolsillos del pantalón y la mirada fija en la pantalla. Tenía cuarenta y cuatro años, era técnico de laboratorio desde hacía siete, y era el único miembro del equipo que nunca había pisado una universidad antes de empezar a trabajar en el UCL. Eso, en un departamento donde los títulos académicos se acumulaban como capas geológicas, lo hacía invisible para la mayoría de los profesores del edificio. Para Millicent no era invisible. Jamás lo había sido.

—Los resultados a dieciséis meses del inicio del ensayo —continuó Millicent— muestran una reducción estadísticamente significativa en la tasa de progresión de la enfermedad en el grupo tratado con Conformin-7 respecto al grupo control. La escala ALSFRS-R, que mide la función motora de forma estandarizada, muestra una diferencia media de 4.3 puntos a favor del grupo tratado. En términos clínicos, eso equivale a una preservación funcional de entre tres y cinco meses adicionales respecto a la progresión esperada.

La sala procesó eso en silencio. Cuatro meses. Cinco meses. Para quien no ha visto de cerca la ELA, el número puede parecer modesto. Para quien sí la ha visto, para quien ha acompañado a alguien a través de ese deterioro semana a semana, saber que existe algo capaz de retrasar ese calendario aunque sea un trimestre tiene el peso específico de algo que cambia vidas reales.

—Hemos documentado efectos adversos menores en el veintidós por ciento de los participantes: fatiga, cefalea transitoria, alteraciones leves del sueño. Nada que haya requerido interrupción del tratamiento. El perfil de seguridad hasta la fecha es consistente con lo observado en fase preclínica.

Nueva diapositiva. Curvas de supervivencia. Dos líneas que divergían con claridad estadística a partir del cuarto mes.

—El artículo completo está en revisión en Nature Neuroscience. La fecha estimada de publicación es el próximo mes de marzo.

Alguien en las primeras filas levantó la mano. Millicent lo señaló con un gesto.

—Profesora Cavendish, ¿han observado alguna diferencia en la respuesta según el subtipo genético de ELA? Específicamente en portadores de la mutación C9orf72.

—Sí. Los portadores de C9orf72 muestran una respuesta ligeramente inferior, con una diferencia de 2.1 puntos en la escala ALSFRS-R respecto a los pacientes con ELA esporádica. La hipótesis de trabajo es que la expansión de Hexa nucleótidos en C9orf72 genera una carga proteo tóxica adicional que Conformin-7 no aborda directamente. Estamos analizando si una modificación de la dosificación o una terapia combinada podría mejorar esa subpoblación.

Otra mano.

—¿Cuál es el mecanismo exacto de acción de Conformin-7 sobre el dominio RRM2 de TDP-43?

Millicent cambió a una diapositiva que mostraba el modelo molecular tridimensional de TDP-43 con Conformin-7 unido a su dominio de reconocimiento de ARN.

—Conformin-7 se une de forma selectiva al dominio RRM2 de TDP-43, el segundo de sus dos dominios de reconocimiento de ARN. Al unirse, aumenta la afinidad de TDP-43 por las secuencias de ARN nuclear con las que interactúa habitualmente. En términos prácticos: ancla a TDP-43 en el núcleo reforzando su función nativa. No bloquea la proteína, no la destruye. La estabiliza en el lugar donde debe estar.

Respondió cuatro preguntas más con la misma precisión escueta que caracterizaba su forma de hablar en público. Sin adornos retóricos, sin las pausas calculadas que algunos de sus colegas usaban para construir dramatismo. Los datos eran suficientemente dramáticos por sí solos.

Cuando la sesión de preguntas terminó y el auditorio comenzó a vaciarse en una corriente de conversaciones superpuestas, Arjun se acercó al podio y esperó a que los últimos interlocutores se dispersaran.

—Ha ido bien —dijo.

—Ha ido como tenía que ir —respondió Millicent, cerrando el ordenador.

—Es lo mismo.

—No exactamente.

Arjun conocía esa distinción. Millicent no celebraba los éxitos intermedios. No porque fuera insensible a ellos, sino porque había desarrollado una desconfianza profunda hacia cualquier conclusión que no estuviera completa. Los datos de dieciséis meses eran buenos. Eso no los hacía definitivos.

Recogió sus cosas del podio y saludó brevemente a tres colegas que se acercaron con comentarios elogiosos sobre la presentación. Los recibió con cortesía eficiente y no se detuvo a extender ninguna de esas conversaciones. Tenía una reunión con su equipo a las seis de la tarde y el reloj de la pared del auditorio marcaba las cinco y cuarenta y dos.

El laboratorio de proteostasis neuronal ocupaba la planta cuarta del edificio Cruciform, con ventanas orientadas al norte que en los meses de invierno recibían una luz gris y constante que Millicent encontraba, contra toda intuición, perfectamente adecuada para trabajar. Había rechazado dos veces la posibilidad de trasladarse a espacios más nuevos y mejor equipados en el edificio de investigación biomédica porque esas ventanas, ese pasillo, esa disposición particular de las mesas de trabajo le resultaban ya inseparables de la forma en que pensaba.

Cuando entró, Sinead estaba revisando datos en su pantalla y Marcus lavaba material de vidrio en el fregadero del fondo. El olor habitual del laboratorio —etanol, plástico calentado por los equipos, algo indefinible y específico que Millicent asociaba con trabajo real— la recibió como siempre.

—Arjun llega en cinco minutos —dijo, dejando su bolso sobre la mesa central—. Cuando llegue, revisamos el protocolo de seguimiento del mes diecisiete. Hay algo en los datos de Arthur Pemberton-Ward que quiero que miremos juntos.

Sinead levantó la vista de la pantalla.

—¿Qué tipo de algo?

Millicent tardó un momento en responder. No porque no supiera qué decir, sino porque estaba calculando con precisión cómo decirlo.

—El tipo de algo que probablemente no significa nada —dijo al fin— y que de todas formas no voy a ignorar.

Capítulo 2

El pliegue fatal

Arthur Pemberton-Ward había sido ingeniero civil durante treinta y un años, y esa formación le había dejado, entre otras cosas, una incapacidad congénita para ignorar las anomalías. Cuando un puente desarrolla una vibración inesperada en el tercer vano, no se espera a ver si desaparece sola. Se mide. Se documenta. Se busca la causa. Lo demás es negligencia con vocabulario técnico.

Por eso, cuando notó por primera vez que su mano derecha tardaba una fracción de segundo más de lo normal en responder a lo que su cerebro le pedía, no lo atribuyó al cansancio ni a la edad. Tenía cincuenta y ocho años y había pasado tres décadas calculando tolerancias estructurales. Sabía reconocer una desviación dentro del margen aceptable y una desviación que no lo estaba.

Esa era una desviación que no lo estaba.

El diagnóstico llegó ocho meses después de esa primera observación, formulado por un neurólogo del Hospital Nacional de Neurología y Neurocirugía con la precisión clínica y la frialdad inevitable de quien ha dado esa misma noticia cientos de veces: esclerosis lateral amiotrófica, forma esporádica, sin mutaciones identificables en los genes asociados. El neurólogo le explicó el pronóstico con honestidad profesional. Le habló de la progresión esperada, de los recursos disponibles, de los ensayos clínicos en curso. Le mencionó, entre otros, el ensayo de Conformin-7 en el UCL.

Arthur escuchó todo sin interrumpir. Cuando el neurólogo terminó, hizo una sola pregunta.

—¿Cuánto tiempo tengo antes de perder las manos?

El neurólogo le dijo que era imposible saberlo con certeza. Arthur asintió, agradeció la consulta y salió al corredor donde su hija Claire lo esperaba sentada con los codos sobre las rodillas y la mirada en el suelo. Tenía veintinueve años y se parecía a su madre en la forma en que fruncía el ceño cuando algo la preocupaba. Su madre llevaba dos años muerta de un infarto, y Arthur pensó, caminando hacia ella por ese corredor de hospital, que era una de las pocas ventajas de lo que acababa de escuchar: Helen no tendría que verlo.

Le puso una mano en el hombro. Claire levantó la vista.

—Papá.

—Vamos a tomar un café —dijo Arthur—. Y me explicas qué es exactamente el University College London.

Tres semanas después firmó el consentimiento informado para participar en el ensayo clínico de Conformin-7 bajo la supervisión de la profesora Millicent Cavendish. En la primera visita al laboratorio llegó con un cuaderno donde había anotado diecisiete preguntas sobre el mecanismo de acción del fármaco. Millicent las respondió todas. Al salir, Arthur le dijo a Claire, que lo esperaba en el pasillo, que la investigadora principal era exactamente el tipo de persona a quien uno confiaría un puente difícil.

Era su forma de decir que confiaba en ella.

Eso fue dieciséis meses antes de la tarde en que Millicent reunió a su equipo alrededor de la mesa central del laboratorio y abrió en la pantalla los datos del seguimiento mensual de Arthur Pemberton-Ward.

Arjun Chowdhury llegó con dos minutos de retraso y una disculpa breve que nadie requirió. Se sentó frente a la pantalla con el cuaderno de tapas azules abierto sobre la mesa y el bolígrafo listo, aunque en ese momento no había nada que anotar todavía. Sinead O'Farrell estaba de pie junto a la ventana con una taza de té en la mano. Marcus Webb ocupaba el taburete alto del extremo de la mesa, donde solía sentarse cuando las reuniones eran de análisis y no de trabajo manual, con los brazos cruzados y la expresión atenta de quien ha aprendido a escuchar en lugares donde históricamente nadie le preguntaba su opinión.

Millicent no se sentó. Se quedó de pie junto a la pantalla y señaló la primera gráfica.

—Estos son los datos de función motora de Arthur durante los primeros catorce meses del ensayo. La línea azul es su progresión real. La línea gris punteada es la progresión esperada según el modelo estándar de ELA esporádica para su edad y perfil clínico.

La diferencia era visible sin necesidad de análisis estadístico. La línea azul corría consistentemente por encima de la gris: función preservada, deterioro más lento de lo previsto. Era exactamente lo que Conformin-7 debía producir.

—Mes quince —continuó Millicent, avanzando a la siguiente gráfica—. La línea azul empieza a comportarse de forma diferente. No cae por debajo de la gris. Hace algo más específico que eso.

Arjun se inclinó hacia la pantalla.

—Acelera —dijo.

—Acelera. Y no de forma homogénea. —Millicent superpuso una segunda capa de datos sobre la gráfica—. La pérdida de función en extremidades inferiores sigue el patrón esperado de ELA. Pero las extremidades superiores y la función

bulbar muestran una tasa de deterioro un cuarenta y tres por ciento superior a lo que el modelo predice para este estadio.

Hubo un silencio. No el silencio de la incomprensión, sino el de cuatro personas que entienden lo que están viendo y están procesando simultáneamente lo que significa.

—¿Ha habido cambios en la medicación concomitante? —preguntó Sinead.

—Ninguno. He revisado el historial completo esta tarde. Riluzol en la dosis estándar desde el diagnóstico, sin modificaciones. Sin nuevos fármacos, sin suplementos reportados, sin cambios en el protocolo del ensayo.

—¿Una variante en la progresión natural? —dijo Arjun, aunque su tono indicaba que ya sabía la respuesta.

—Es posible. La ELA tiene variabilidad individual. —Millicent pausó—. Pero hay algo más.

Abrió una nueva ventana en la pantalla. Una imagen de resonancia magnética cerebral, las secciones axiales ordenadas de superior a inferior como un mazo de cartas desplegado.

—Esta es la RMN de Arthur del mes doce. Sin hallazgos relevantes fuera de los esperados para su estadio. —Cambió la imagen—. Esta es la del mes dieciséis, realizada hace cuatro días.

La diferencia requería algo más de entrenamiento para ser leída, pero Arjun y Sinead la vieron al mismo tiempo. Dos zonas de señal levemente alterada, simétricas, bilaterales, en la región del pulvinar talámico.

Sinead dejó la taza de té sobre la mesa con más cuidado del necesario.

—Eso no es ELA —dijo.

—No. No es un hallazgo típico de ELA.

—¿Artefacto técnico?

—El radiólogo descartó artefacto. La imagen fue repetida con otra secuencia y el hallazgo persiste.

Arjun tenía el bolígrafo suspendido sobre el cuaderno sin escribir nada. Miró a Millicent.

—¿Qué estás pensando?

Millicent tardó en responder. Era una pausa que su equipo reconocía: no indecisión, sino el tiempo que necesitaba para formular algo con la precisión exacta que requería, ni más ni menos.

—Estoy pensando en la hiperintensidad del pulvinar —dijo al fin—. Y estoy pensando en lo que significa en el contexto de una enfermedad priónica.

El silencio que siguió fue de una calidad diferente al anterior.

—Millicent —dijo Sinead con cuidado—, Arthur tiene ELA. No tiene una enfermedad priónica.

—Lo sé. —Millicent apagó la pantalla de resonancia y abrió en su lugar el modelo molecular tridimensional de TDP-43 con Conformin-7 unido—. Siéntense. Esto va a llevar un rato.

Lo que explicó durante los siguientes cuarenta minutos era una hipótesis, y Millicent fue escrupulosamente precisa en llamarla así en todo momento. No era una conclusión. No era un diagnóstico. Era una posibilidad construida sobre observaciones que podían tener otras explicaciones, y era su obligación como investigadora explorar esas otras explicaciones antes de cualquier otra cosa.

Pero era una posibilidad que no podía ignorar.

Conformin-7 actuaba sobre el dominio RRM2 de TDP-43, aumentando su afinidad por el ARN nuclear y manteniéndola anclada en el núcleo. El mecanismo había sido validado en modelos celulares y en tres líneas distintas de ratones transgénicos. Lo que ninguno de esos modelos había replicado con fidelidad suficiente era la dinámica conformacional del dominio de baja complejidad en el extremo C-terminal de TDP-43 bajo las condiciones específicas que Conformin-7 creaba en el dominio RRM2.

TDP-43 no era una proteína rígida. Era, en términos técnicos, intrínsecamente desordenada en varias de sus regiones: carecía de una estructura tridimensional fija en esas zonas y adoptaba conformaciones variables en función del entorno bioquímico local. El dominio de baja complejidad C-terminal era particularmente sensible a esas variaciones. Era, también, la región de la proteína con mayor propensión documentada a formar estructuras de lámina beta y agregados de tipo amiloide.

Al modificar la dinámica de RRM2, Conformin-7 podía estar introduciendo una tensión conformacional en el dominio C-terminal. Una tensión que, en condiciones de laboratorio con proteína aislada, no producía ningún efecto observable. Pero en una neurona viva, con todo el entorno bioquímico de una célula real, con la concentración proteica propia del tejido neuronal, con las interacciones moleculares que los modelos in vitro nunca capturaban del todo, esa tensión podía ser suficiente para desplazar el equilibrio conformacional hacia un estado intermedio que la proteína no adoptaba de forma natural.

Un estado intermedio con mayor propensión a la agregación en láminas beta.

Un estado intermedio que podía actuar como molde.

Cuando terminó, nadie habló durante varios segundos.

Fue Marcus quien rompió el silencio, con la voz directa y sin matices académicos que era su forma habitual de hablar.

—¿Estás diciendo que el fármaco convirtió a TDP-43 en un prión?

—Estoy diciendo que es una posibilidad que los datos de Arthur no me permiten descartar —respondió Millicent—. Hay una diferencia.

—No tanta —dijo Marcus.

Millicent no respondió a eso, porque era verdad.

Arjun tenía tres páginas del cuaderno llenas de anotaciones. Levantó la vista.

—¿Cuántos otros pacientes del ensayo tienen datos de seguimiento del mes quince o dieciséis?

—Ocho. He revisado sus registros esta tarde antes de la reunión. Dos de ellos muestran patrones de progresión que se desvían del modelo esperado en las extremidades superiores. Los otros seis están dentro del margen normal de variabilidad.

—¿Tienen RMN recientes?

—No. El protocolo del ensayo incluye resonancia a los doce meses y luego cada seis. La próxima ronda es el mes dieciocho.

—Tenemos que adelantarla.

—Sí.

Sinead había vuelto a la ventana. Estaba mirando la oscuridad del exterior, que a esa hora de noviembre llegaba antes de las cinco, con los brazos cruzados y la taza de té ya fría en la mano.

—Si esto es lo que crees que podría ser —dijo sin girarse—, tenemos que notificarlo.

—Lo sé.

—A la MHRA. Al comité de ética del ensayo. Al menos como señal de alerta temprana.

—Lo sé, Sinead.

—Antes de tener la RMN de los otros pacientes. Antes de tener cualquier confirmación. Porque si esperamos a tener confirmación y resulta que esto es lo que parece, el hecho de haber esperado va a ser un problema mucho más grande que la señal misma.

Millicent miró a su colaboradora durante un momento.

—Tienes razón —dijo—. Y lo haremos. Pero primero necesito algo más que una RMN anómala y una hipótesis. Necesito datos bioquímicos. —Se giró hacia Arjun —. Mañana a primera hora quiero un Western blot de las muestras de LCR de Arthur del mes dieciséis. Anticuerpo anti-TDP-43 fosforilado, anticuerpo anti conformación, y resistencia a proteinasa K.

Arjun asintió y escribió.

—¿Le decimos algo a Arthur? —preguntó.

Era la pregunta que Millicent había estado postergando desde que abrió los datos esa tarde. La postergó un momento más.

—Todavía no. No hasta tener algo concreto que decirle.

Cerró el ordenador. La reunión había terminado, aunque nadie hizo ademán de levantarse de inmediato. Había en el laboratorio esa noche una cualidad particular del silencio: la de un lugar donde se acaba de nombrar algo que, una vez nombrado, no puede volver a no existir.

Fue Millicent quien salió primero. Recogió su bolso, apagó la luz de su despacho contiguo y caminó hacia la puerta. Antes de salir se detuvo un instante, con la mano en el marco, sin girarse.

—Buenas noches —dijo.

Nadie respondió de inmediato. La puerta se cerró con el sonido suave y preciso de algo que encaja exactamente dónde debe.

Capítulo 3

Exosomas

El Western blot tardó once horas en dar resultados.

Arjun había llegado al laboratorio a las seis y media de la mañana, antes de que el edificio Cruciform tuviera más personal que el vigilante de seguridad de la planta baja y una técnica de limpieza que lo saludó con la familiaridad de quien lleva años compartiendo las mismas horas intempestivas. Preparó las muestras de LCR de Arthur correspondientes al mes dieciséis del ensayo, las sometió al protocolo de digestión con proteinasa K que Millicent había especificado, y puso en marcha la electroforesis con la concentración de anticuerpos que había calculado la noche anterior en su piso de Bloomsbury, con el cuaderno de tapas azules abierto sobre la mesa de la cocina y una taza de té que se enfrió sin que él lo notara.

Millicent llegó a las ocho. No preguntó cómo iban las muestras. Miró el equipo en funcionamiento, miró a Arjun, y fue directamente a su despacho a revisar el correo. Había tres mensajes del comité de seguimiento del ensayo solicitando el informe mensual, uno de la oficina de transferencia tecnológica del UCL preguntando por el calendario de patente de Conformin-7, y uno de la doctora Victoria Crane, directora de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios, confirmando una reunión de coordinación sobre el ensayo prevista para el mes siguiente.

Millicent leyó el correo de Victoria Crane dos veces. Luego lo cerró y abrió los datos brutos del mes dieciséis de los otros ocho pacientes del ensayo que había estado revisando la tarde anterior.

Sinead llegó a las nueve con dos bocadillos envueltos en papel marrón que dejó sobre la mesa central sin comentario. Marcus llegó a las nueve y cuarto y se puso directamente a preparar el material para la siguiente fase de trabajo sin que nadie le pidiera que lo hiciera. Era su forma habitual de empezar el día: evaluar lo que había que hacer y hacerlo, sin esperar instrucciones para lo que resultaba obvio.

A las once y cuarenta minutos, Arjun llamó a Millicent desde la puerta del despacho.

—Tienes que ver esto.

La banda era inequívoca. En el carril correspondiente a la muestra de LCR de Arthur tratada con proteinasa K, donde no debería haber nada si TDP-43 se

comportaba con normalidad, había una banda de aproximadamente veinte kilodaltons que no desaparecía. Resistente a la digestión proteolítica. Resistente de la misma forma específica y característica en que lo eran las proteínas con conformación de lámina beta apilada, compacta e inaccesible a las enzimas.

Millicent estudió el gel durante un tiempo que a Arjun le pareció más largo de lo que era.

—Repítelo —dijo.

—Ya lo he repetido. Ese es el segundo gel.

—Repítelo con una concentración de proteinasa K cuatro veces superior al protocolo estándar y con incubación a treinta y siete grados durante dos horas.

—Eso destruiría prácticamente cualquier proteína soluble presente en la muestra.

—Exactamente.

Arjun asintió y volvió a la bancada. Millicent se quedó mirando el gel otros treinta segundos. Luego fue a buscar a Sinead.

Mientras esperaban los resultados del tercer ensayo, Millicent explicó a Sinead y Marcus lo que estaban viendo con la misma precisión con que la noche anterior había explicado la hipótesis, y con el mismo cuidado de no ir más allá de lo que los datos permitían afirmar. Había una fracción de TDP-43 en el LCR de Arthur que resistía la digestión con proteinasa K. Eso era un hecho. Lo que ese hecho significaba dependía de lo que el tercer ensayo mostrara, y de lo que encontraran en las muestras de los otros pacientes, y de varios pasos analíticos adicionales que llevarían días.

El tercer ensayo confirmó la banda.

A una concentración de proteinasa K cuatro veces superior al estándar, con dos horas de incubación, la banda persistía. Reducida, pero presente. Inconfundible.

—Es resistente —dijo Arjun, con la voz plana de quien enuncia un hecho que preferiría no estar enunciando.

—Sí.

—TDP-43 no es resistente a proteasas. Por definición.

—La TDP-43 nativa, no. —Millicent miró la banda—. Esta no es TDP-43 nativa.

Nadie dijo nada durante un momento.

—Necesitamos las muestras de los otros pacientes —dijo Sinead.

—Las tengo. —Millicent ya estaba en el archivador de muestras, extrayendo los tubos con la meticulosidad mecánica de quien ha pasado décadas trabajando con material que no admite errores de manipulación—. Arjun, prepara los carriles para ocho muestras más. Marcus, necesito que compruebes que tenemos anticuerpo anti-TDP-43 conformacional suficiente para esta semana. Si no, pide hoy mismo.

El segundo Western blot, que incluía las muestras de LCR de los ocho pacientes adicionales del ensayo en el mes dieciséis, tardó otras nueve horas. Era casi

medianoche cuando Arjun reveló el gel y los cuatro se agruparon bajo la luz del negatoscopio.

De los ocho pacientes, tres mostraban la banda resistente a proteasas. Menos intensa que en Arthur, pero presente y reproducible. Los otros cinco no mostraban señal anómala, o mostraban señales dentro del margen de variabilidad normal.

Cuatro pacientes de veintitrés con TDP-43 resistente a proteasas en el LCR.

Millicent miraba el gel con los brazos cruzados y una expresión que sus colaboradores reconocían como el estado en que su cerebro procesaba información a una velocidad que su cara no transmitía. Cuando habló, lo hizo con la misma calma de siempre, aunque Sinead, que la conocía desde hacía seis años, detectó algo en el tono que no era habitual.

—Mañana por la mañana convoco una reunión con los cuatro. No como visita clínica del ensayo. Como consulta neurológica individual. Quiero exploración física completa, escala ALSFRS-R actualizada y solicitud de RMN urgente para los tres que no tienen imagen reciente. —Hizo una pausa—. Y necesito una muestra de sangre de Claire Pemberton-Ward.

Arjun levantó la vista del gel.

—¿De Claire? Claire no está en el ensayo.

—Lo sé.

—¿Por qué sangre de Claire?

Millicent tardó un momento. No porque dudara de la respuesta, sino porque pronunciarla en voz alta la convertía en algo diferente a una hipótesis privada.

—Porque Claire lleva dieciséis meses cuidando a su padre. Cambios de sonda, aspiración de secreciones, contacto físico directo diario sin ningún tipo de barrera de protección porque nadie le dijo que necesitara ninguna. —Hizo una pausa—. Y porque si TDP-43 en esta conformación puede incorporarse a exosomas, esos exosomas pueden estar presentes en los fluidos corporales de Arthur. Saliva, secreciones respiratorias, líquido lagrimal.

El silencio que siguió fue diferente a todos los anteriores de esa semana. Era el silencio de cuatro personas que comprenden simultáneamente la magnitud de lo que acaban de escuchar.

—Los exosomas son vesículas —dijo Marcus, con la voz de alguien que está ordenando en voz alta lo que acaba de asimilar—. Membranas lipídicas. Protegen el contenido de la degradación extracelular.

—Sí.

—Así que si TDP-43 anómala está dentro de un exosoma, llegaría intacta a cualquier célula con la que el exosoma se fusione.

—Esa es la hipótesis.

—Y si esa célula es una neurona motora sana —continuó Marcus—, con su propia TDP-43 nativa intacta en el núcleo...

—Para. —La voz de Sinead cortó la cadena de deducción con una firmeza que no era habitual en ella—. Estamos construyendo sobre hipótesis encima de hipótesis. Todavía no tenemos nada en Claire. Todavía no sabemos si esto es transmisible. Todavía no sabemos prácticamente nada.

—Tienes razón —dijo Millicent—. Por eso necesito la muestra de Claire.

Sinead la miró durante un momento.

—¿Cuándo vas a llamar a Victoria Crane?

—Cuando tenga los datos de Claire.

—Millicent...

—Cuando tenga los datos de Claire —repitió, con una firmeza que cerró el tema.

Sinead no insistió. Conocía ese tono. No era obstinación: era el cálculo frío de alguien que sabía que llegar a la MHRA con una señal sin contexto podía desencadenar una respuesta institucional que destruiría la capacidad del laboratorio de encontrar respuestas antes de que las respuestas fueran urgentes. Podía estar equivocada en ese cálculo. Pero era su decisión tomar.

Claire Pemberton-Ward llegó al laboratorio al día siguiente a las nueve de la mañana. Tenía los ojos de su padre: oscuros, directos, con esa costumbre de sostener la mirada que en Arthur era señal de atención y en Claire era señal de algo más cercano a la desconfianza aprendida. Trabajaba como arquitecta en un estudio del Southwark y llevaba dieciséis meses reorganizando su vida alrededor de los horarios de cuidado de su padre con una eficiencia práctica que Millicent reconoció como el mecanismo de defensa que era.

Millicent le explicó que era una extracción de sangre de rutina, un control adicional que el protocolo del ensayo incluía para los familiares directos de los participantes. No era verdad. Era la primera vez que Millicent Cavendish mentía a alguien relacionado con el ensayo, y lo registró internamente con la precisión con que registraba todo lo demás.

La muestra llegó al analizador esa misma tarde.

El resultado llegó a las siete de la tarde, cuando el laboratorio estaba en silencio excepto por el zumbido constante de los equipos y Arjun, que había decidido quedarse sin que nadie se lo pidiera. Millicent leyó el informe en la pantalla. Lo leyó dos veces. Luego se quedó sentada frente al ordenador durante varios minutos sin moverse.

En la sangre periférica de Claire Pemberton-Ward, que nunca había recibido Conformin-7 y no tenía diagnóstico de ninguna enfermedad neurológica, había exosomas con contenido positivo para TDP-43 resistente a proteinasa K.

La cantidad era pequeña. Francamente pequeña, en el límite de detección del método. Pero estaba ahí.

Arjun se acercó, leyó el resultado sobre el hombro de Millicent y no dijo nada.

Millicent cerró el informe, abrió el correo electrónico y buscó el mensaje de Victoria Crane. Lo leyó una vez más. Luego abrió un mensaje nuevo, escribió el

nombre de Victoria en el destinatario, y se quedó con los dedos sobre el teclado durante un momento que Arjun no interrumpió.

Escribió: *Victoria, necesito hablar contigo esta semana. Es urgente y es confidencial. Prefiero que sea en persona.*

Envió el mensaje. Cerró el ordenador.

—Vete a casa —le dijo a Arjun—. Mañana va a ser un día largo.

Arjun recogió el cuaderno de tapas azules, que tenía ya más páginas llenas que en cualquier otro momento de los últimos dos años, y se fue sin decir nada más. Era suficientemente buen científico para saber cuándo las palabras no añaden nada a lo que los datos ya han dicho.

Capítulo 4

El expediente Eleanor

Victoria Crane llegó al UCL un jueves por la tarde con quince minutos de adelanto y sin asistentes, lo cual Millicent interpretó correctamente como una señal de que Victoria también quería que esa conversación no existiera en ningún calendario oficial.

Se conocían desde el doctorado, veintiún años atrás, cuando las dos eran investigadoras jóvenes en el mismo departamento y compartían la convicción de que la ciencia regulatoria y la ciencia básica eran disciplinas que se necesitaban mutuamente aunque raramente se hablaran con honestidad. Esa convicción había sobrevivido dos décadas de trayectorias divergentes: Millicent hacia el laboratorio, Victoria hacia las instituciones. Lo que no había sobrevivido del todo era la facilidad de antes, esa forma de hablar sin calcular cada palabra que se tiene con alguien a quien se conoce sin las capas que los cargos van depositando con los años.

Victoria Crane tenía cincuenta y un años, el cabello gris cortado con precisión quirúrgica y la costumbre de escuchar con los codos sobre la mesa y los dedos entrelazados, postura que sus subordinados en la MHRA interpretaban como señal de concentración y que Millicent sabía que era señal de que Victoria estaba construyendo simultáneamente su respuesta mientras escuchaba la pregunta.

Millicent le mostró todo. Los datos de progresión de Arthur, el Western blot con la banda resistente a proteasas, los resultados de los otros tres pacientes, el resultado de la muestra de Claire. Le explicó la hipótesis sobre la tensión conformacional en el dominio C-terminal de TDP-43, el mecanismo de incorporación a exosomas, la cadena de transmisión posible. Lo hizo con la misma precisión con que lo había explicado a su equipo, sin atenuar ningún elemento y sin añadir ninguna conclusión que los datos no sostuvieran todavía.

Victoria escuchó sin interrumpir. Cuando Millicent terminó, guardó silencio durante varios segundos.

—¿Cuántas personas saben esto? —preguntó.

—Mi equipo. Cuatro personas.

—¿Has hablado con el comité de ética del ensayo?

—Todavía no.

—¿Con los pacientes afectados?

—Todavía no.

Victoria descruzó los dedos y se recostó en la silla.

—Millicent, necesito que me digas exactamente qué sabes y exactamente qué puedes probar.

—Te acabo de decir exactamente lo que sé y exactamente lo que puedo probar.

—Lo que me has mostrado es una banda en un gel y una señal en el límite de detección en la sangre de una persona sana. Eso no es prueba de transmisión. Eso es una señal que requiere investigación adicional.

—Estoy de acuerdo. Por eso te lo estoy diciendo ahora, antes de tener prueba de transmisión. Porque si espero a tener prueba de transmisión habremos perdido semanas que no tenemos.

Victoria la miró durante un momento.

—¿Qué necesitas?

—Tiempo. Dos semanas para obtener las RMN de los cuatro pacientes afectados, repetir los análisis con metodología de confirmación y diseñar un protocolo de seguimiento para los familiares en contacto directo. Con eso tendré suficiente para presentar una notificación formal con contexto completo.

—Dos semanas es mucho tiempo si esto es lo que parece.

—Y dos días es muy poco tiempo si resulta que no lo es. Una notificación prematura sin contexto va a paralizar el ensayo, va a generar una respuesta mediática que destruirá cualquier posibilidad de trabajar con calma, y va a asustar a los pacientes antes de que tengamos nada útil que decirles.

Victoria sabía que tenía razón. Eso no la hacía más fácil de aceptar.

—Una semana —dijo—. En una semana me das un informe escrito con todos los datos disponibles, y a partir de ahí activamos el protocolo formal. Con independencia de lo que ese informe contenga.

—De acuerdo.

—Y Millicent. —Victoria esperó a que la otra la mirara—. Si en estos siete días aparece cualquier dato nuevo que cambie el perfil de riesgo, me llamas ese mismo día. No al final de la semana. Ese día.

—Entendido.

Victoria recogió su bolso y se levantó. En la puerta se detuvo un momento, con esa pausa que Millicent reconocía de veinte años atrás como el preludio de algo que Victoria había estado pensando durante toda la conversación y había decidido decir solo al final.

—¿Cómo estás tú? —preguntó.

—Estoy trabajando —dijo Millicent.

Victoria asintió. Era suficiente respuesta para ambas.

Esa noche, sola en el laboratorio después de que su equipo se fuera, Millicent abrió el sistema de archivos históricos del UCL. Era un repositorio digitalizado de expedientes clínicos y de investigación que el departamento había ido migrando a formato electrónico a lo largo de la última década, con registros que se remontaban a los años setenta. Lo que buscaba era más específico y más antiguo: los archivos de la epidemia de la variante de Creutzfeldt-Jakob de los noventa, que el departamento de Neurología había conservado como material de referencia histórica y que tres años atrás habían sido incluidos en el proceso de digitalización.

Los necesitaba por una razón estrictamente científica. Si quería caracterizar TDP-43* con la precisión suficiente para diseñar una estrategia terapéutica, necesitaba comparar su arquitectura fibrilar con la de otros priones y proteínas prion-like documentados. Los archivos de la vECJ contenían datos histopatológicos, análisis bioquímicos y, en algunos casos, resultados de microscopía electrónica que podían servirle como referencia estructural.

Introdujo los parámetros de búsqueda: variante Creutzfeldt-Jakob, UCL, 1995-2001. El sistema devolvió cuarenta y siete expedientes.

Comenzó a revisarlos en orden cronológico, extrayendo los datos de distribución lesional y resistencia a proteasas que necesitaba y anotando las diferencias con lo que había observado en Arthur. La vECJ mostraba predilección por el tálamo posterior y el núcleo del tracto solitario en el tronco encefálico. TDP-43* afectaba la corteza motora y las astas anteriores de la médula. Distribuciones anatómicas distintas, lo cual implicaba dominios de propagación distintos, lo cual era relevante para entender el alcance posible del daño y para diseñar cualquier intervención que intentara interceptarlo.

Llevaba cuarenta minutos en esa revisión cuando abrió el expediente número diecisiete.

El nombre en la cabecera era Eleanor Ashfield.

Treinta y cuatro años. Maestra de primaria. Diagnóstico de variante de Creutzfeldt-Jakob en octubre de 1996. Fallecida en noviembre del mismo año. Cuarenta y cuatro días entre el diagnóstico y la muerte, que era una progresión rápida incluso para esa enfermedad.

Millicent leyó el expediente completo sin moverse de la silla.

No lo leyó como hija. Lo leyó como científica, con la misma atención analítica con que había leído los otros dieciséis. Comparó la distribución lesional con los datos de Arthur. Estudió los resultados bioquímicos, que eran más limitados de lo que habrían sido con la tecnología actual pero suficientes para establecer el perfil de resistencia a proteasas. Revisó las notas clínicas del neurólogo responsable, un tal doctor Callum Ashby, que describía la progresión sintomática con una minuciosidad que delataba a alguien que estaba viendo algo que no

comprendía del todo y estaba documentándolo con la esperanza de que algún día alguien sí pudiera.

Los datos que necesitaba estaban ahí. La distribución lesional de la vECJ confirmaba lo que había supuesto: TDP-43* y PrP^{sc} tomaban caminos anatómicos distintos, lo cual reforzaba la hipótesis de que sus dominios de propagación eran funcionalmente diferentes y que lo que había observado en Arthur no era una reactivación de priones clásicos sino algo estructuralmente nuevo.

Eso era lo que necesitaba saber.

Cerró el expediente.

Permaneció sentada frente a la pantalla en blanco durante un tiempo que no midió. El laboratorio estaba completamente en silencio, con esa quietud específica de los lugares diseñados para el trabajo cuando el trabajo se ha detenido. Afuera, en el corredor, el zumbido lejano del sistema de ventilación. Nada más.

Había una cosa que la ciencia no podía hacer por ella esa noche.

Abrió de nuevo el expediente. Fue directamente a la última página, donde las notas del doctor Ashby registraban los últimos días de Eleanor. La letra era pequeña y regular, con la presión uniforme de alguien acostumbrado a escribir mucho y rápido. Leyó el último párrafo de las notas clínicas.

Paciente inconsciente desde el día 41. Sin respuesta a estímulos. Familiar presente: hija menor, once años, en compañía de abuela materna. Se ha informado a la familia del pronóstico. Hija solicita permanecer junto a la paciente. Se autoriza bajo supervisión de enfermería.

Millicent leyó esa última línea dos veces.

Luego cerró el expediente, apagó el monitor y se quedó sentada en la oscuridad del despacho durante varios minutos.

Cuando encendió la luz de nuevo, abrió un documento en blanco y comenzó a escribir el borrador del informe para Victoria Crane. Escribió durante dos horas con la concentración total de quien ha decidido que el trabajo es lo único sobre lo que tiene control en ese momento, y quizás también lo único que puede ofrecer a cambio de algo que ocurrió treinta y cinco años atrás en ese mismo hospital y que ningún informe, ningún artículo y ningún resultado clínico podría deshacer.

A la una de la madrugada guardó el borrador, recogió su bolso y apagó las luces del laboratorio. En el corredor se cruzó con el vigilante nocturno, que la saludó con la cabeza sin decir nada. Millicent correspondió el gesto y caminó hacia el ascensor.

Al día siguiente, antes de comenzar la ronda de consultas con los cuatro pacientes afectados, pasó por la planta de neurología clínica y preguntó en el mostrador de administración si el doctor Callum Ashby seguía vinculado al hospital.

La administrativa consultó el sistema.

—El doctor Ashby está en el departamento de neurología clínica, sí. Se jubila en marzo. ¿Quiere que le deje un mensaje?

—No hace falta —dijo Millicent—. Ya lo encuentro yo.

Lo encontró en el corredor de la cuarta planta, cargando una carpeta y con el aspecto de alguien que lleva décadas en ese corredor y ya no necesita mirar los números de las puertas para saber dónde está. Tenía sesenta y ocho años, el cabello completamente blanco y los ojos grises de quien ha visto suficiente como para no sorprenderse fácilmente.

Millicent se detuvo frente a él.

—Doctor Ashby. Soy Millicent Cavendish, del departamento de Neurología Molecular.

—La conozco de nombre —dijo Ashby—. El ensayo de Conformin-7. He leído el preliminar.

—Anoche revisé los archivos históricos de la epidemia de vECJ. Estaba estudiando uno de sus expedientes de 1996. —Hizo una pausa—. Eleanor Ashfield.

Ashby la miró sin cambiar de expresión, pero algo en su postura cambió levemente, de la forma en que cambia la postura de alguien que acaba de recibir una información que no esperaba.

—Era una de mis pacientes, sí. Un caso muy rápido. ¿Puedo preguntar por qué lo estaba revisando?

—Porque estoy comparando perfiles de distribución lesional de distintas conformopatías. —Millicent lo miró directamente—. Mi nombre de soltera era Ashfield.

Ashby procesó eso en silencio durante un momento.

—Entonces usted es —dijo, y se detuvo.

—La hija que pidió permanecer en la habitación. Sí.

Ashby guardó silencio un momento más. Luego dijo, con una voz que había perdido el tono clínico de los corredores de hospital:

—Entonces lleva usted treinta y cinco años intentando terminar lo que yo no pude empezar.

Millicent no respondió a eso de inmediato. Lo consideró con la misma seriedad con que consideraba cualquier formulación que le parecía precisa.

—Algo así —dijo al fin.

Ashby asintió lentamente, como si esa respuesta confirmara algo que había pensado durante mucho tiempo sin tener a quién decírselo.

—¿Puedo ayudarle en algo?

—Todavía no —dijo Millicent—. Pero es posible que en las próximas semanas necesite hablar con alguien que recuerde esa epidemia desde dentro. Si llegara ese momento, ¿le importaría?

—En absoluto —dijo Ashby—. En absoluto.

Se separaron en el corredor sin más ceremonia. Millicent caminó hacia el ascensor con el mismo paso con que caminaba siempre, ni más rápido ni más lento. Tenía cuatro consultas en la agenda esa mañana y un borrador de informe que terminar antes del jueves.

Era suficiente para llenar el día.

Era, también, casi suficiente para no pensar en lo demás.

Capítulo 5

La carrera contra el pliegue

El informe para Victoria Crane tenía dieciséis páginas y tres anexos cuando Millicent lo envió el jueves por la mañana, cuarenta y ocho horas antes del plazo acordado. No lo envió antes porque tuviera prisa. Lo envió antes porque los datos de las cuatro RMN urgentes habían llegado el miércoles por la noche y confirmaban lo que había visto en Arthur: hiperintensidades bilaterales en el pulvinar talámico en tres de los cuatro pacientes, con variaciones de intensidad que correlacionaban con la carga de TDP-43 resistente a proteasas en el LCR. El cuarto paciente no mostraba hallazgos en la imagen, pero su Western blot era positivo. Lo cual significaba que la señal bioquímica precedía a la señal radiológica, y eso era, desde el punto de vista del diagnóstico precoz, la información más útil que tenían hasta el momento.

Victoria acusó recibo en cuatro palabras: *Lo he recibido. Gracias.*

Nada más hasta el lunes siguiente, cuando convocó a Millicent a una reunión en las oficinas de la MHRA en Nine Elms con un orden del día que decía únicamente: *Protocolo de notificación. Conformin-7.*

Millicent fue sola. Había considerado llevar a Arjun como respaldo técnico y había decidido que no: esa reunión no era sobre los datos, era sobre lo que se haría con los datos, y esa era una conversación que debía tener sin intermediarios.

Las oficinas de la MHRA en Nine Elms tenían esa cualidad particular de los espacios diseñados para transmitir autoridad mediante la acumulación de superficies neutras. Paredes blancas, moqueta gris, iluminación uniforme que borraba las sombras y con ellas cualquier sensación de hora del día. Victoria la recibió en una sala de reuniones pequeña con dos colaboradores a quienes presentó por sus cargos y no por sus nombres, lo cual Millicent interpretó correctamente como otra señal: esa reunión sí existía en calendarios oficiales.

La conversación duró noventa minutos. Al final de ella había un acuerdo: la MHRA abriría una investigación formal sobre el ensayo de Conformin-7, con suspensión cautelar del tratamiento en los veintitrés participantes a partir del lunes siguiente. Millicent tendría acceso completo a los datos del ensayo y continuaría como investigadora principal, pero bajo supervisión del comité de seguridad de la agencia. Los pacientes afectados serían informados esta

semana, antes del anuncio oficial, y la comunicación pública se haría a través de un comunicado conjunto del UCL y la MHRA redactado por ambas partes.

Lo que no estaba en el acuerdo, pero que Victoria dijo en voz alta antes de que Millicent saliera de la sala, era esto: Galen Pharma sería notificada de forma simultánea al comunicado público, no antes. Victoria había tomado esa decisión sin consultarla con Millicent, y Millicent entendió que era un gesto que tenía un coste institucional para Victoria y que por tanto era también una forma de decirle algo que en esa sala, con dos colaboradores presentes, no podía decirse de otra manera.

De vuelta en el laboratorio, Millicent reunió a su equipo y les explicó el acuerdo punto por punto.

Cuando terminó, Arjun preguntó:

—¿Cuándo informamos a Arthur?

—El jueves. Voy yo sola.

—¿Quieres que te acompañe?

—No.

Arjun no insistió. Sinead miraba la mesa. Marcus tenía los brazos cruzados y una expresión que no era exactamente incomodidad sino algo más parecido a la concentración de quien está calculando el peso de algo antes de levantarlo.

—Hay otra cosa —dijo Millicent—. A partir de ahora, y mientras dure la investigación de la MHRA, este laboratorio tiene dos trabajos simultáneos. El primero es cooperar con la investigación con toda la transparencia que requiera. El segundo es encontrar una solución.

Sinead levantó la vista.

—¿Qué tipo de solución?

—Una que revierta o detenga el proceso de conversión conformacional de TDP-43. —Millicent miró a cada uno de ellos—. No podemos deshacer lo que ya ocurrió en Arthur. Pero hay pacientes en estadio temprano. Hay Claire. Tenemos que asumir que el tiempo que nos queda antes de que esos casos progresen es limitado y trabajar como si lo fuera.

Lo que siguió fueron tres semanas de trabajo que Sinead O'Farrell describiría años después, en una entrevista, como el período más intenso de su carrera profesional y el más extraño de su vida personal, porque las dos cosas ocurrieron en paralelo y ninguna de las dos esperó a que la otra terminara.

El laboratorio organizó su trabajo en tres líneas simultáneas, cada una con un responsable principal y recursos compartidos.

Arjun tomó la Línea A: la búsqueda de compuestos estabilizadores del dominio de baja complejidad C-terminal de TDP-43 en su conformación nativa, con el objetivo de aumentar la barrera energética que TDP-43 necesitaba superar para convertirse en TDP-43*. Era el enfoque más directo y también el más incierto, porque implicaba actuar sobre una región de la proteína intrínsecamente desordenada, sin estructura fija, que ofrecía pocas superficies de unión

predecibles a un fármaco convencional. Arjun cribó una biblioteca de cuatro mil ochocientos fragmentos moleculares utilizando un ensayo de fluorescencia de tioflavina-T que medía la velocidad de agregación de TDP-43 en presencia de cada compuesto. Era un trabajo lento, repetitivo y con una tasa de fracaso del noventa y siete por ciento, que era exactamente la tasa de fracaso habitual en ese tipo de cribado y que Arjun afrontaba con la paciencia específica de quien ha pasado suficientes años en un laboratorio para saber que el tres por ciento existe.

Sinead tomó la Línea B: el diseño de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el epítopo conformacional específico de TDP-43*, el dominio de lámina beta que la diferenciaba de TDP-43 nativa y que debería ser invisible para el sistema inmune de los pacientes porque nunca había existido antes de la intervención de Conformin-7. Si ese epítopo era suficientemente distinto, un anticuerpo podría reconocerlo, unirse a él y marcar los agregados para su eliminación por las células de limpieza del sistema nervioso. La dificultad técnica era considerable: diseñar un anticuerpo contra una conformación, no contra una secuencia, requería trabajar con proteína plegada en su estado patológico, que era difícil de producir en cantidad suficiente y que tendía a comportarse de forma impredecible fuera del entorno celular.

Marcus tomó la Línea C, que era la más radical y la que Millicent había diseñado personalmente con mayor detalle: la interrupción de la transmisión exosomal. Si TDP-43* se propagaba entre células mediante exosomas, y si los exosomas eran el vector que había llevado la proteína anómala a la sangre de Claire, entonces bloquear la incorporación de TDP-43* en exosomas cortaría la cadena de propagación independientemente de lo que ocurriera con los agregados ya formados. Marcus trabajaba con inhibidores de las proteínas ALIX y TSG101, que eran los componentes clave del complejo ESCRT responsable del reclutamiento de proteínas hacia las vesículas exosomales, buscando compuestos que interfirieran específicamente con el reclutamiento de TDP-43* sin afectar la función normal del sistema de secreción celular.

Millicent supervisaba las tres líneas, resolvía los cuellos de botella técnicos que aparecían cada dos o tres días, y dedicaba las horas de madrugada a construir el modelo estructural de TDP-43* a partir de los datos disponibles de criomicroscopía electrónica. Todavía no tenían una resolución suficiente para diseñar un péptido terapéutico con precisión atómica, pero los datos que acumulaban semana a semana estaban reduciendo la incertidumbre con una velocidad que en otro contexto habría parecido notable.

En ese contexto parecía insuficiente.

El jueves de la segunda semana, Millicent fue al domicilio de Arthur Pemberton-Ward.

Era una casa adosada en Canonbury, con el jardín delantero cuidado con la precisión de alguien que tiene tiempo para esas cosas y necesita que alguna parte de su entorno permanezca bajo control. Claire abrió la puerta. Llevaba

ropa de trabajo y una expresión que decía que había cancelado algo esa tarde para estar presente.

Arthur estaba en el salón, en la silla elevada que habían instalado tres meses atrás para facilitar los levantamientos. Tenía la tablet sobre el reposabrazos y los ojos despejados, con esa presencia mental intacta que hacía la ELA particularmente cruel: el instrumento deteriorándose mientras el músico permanecía completamente consciente de cada nota que perdía.

Millicent se sentó frente a él sin preámbulos superfluos.

Le explicó lo que había encontrado. Lo que significaba. Lo que no sabían todavía. Le habló de TDP-43*, de la conformación anómala, del mecanismo que había convertido un fármaco diseñado para ayudarlo en el origen de algo que no debería haber ocurrido. Le habló de Claire con la misma honestidad, sin atenuar la gravedad ni exagerarla.

Arthur escuchó todo sin interrumpir, con la tablet sobre el reposabrazos y los ojos fijos en Millicent. Cuando ella terminó, esperó un momento y luego escribió con la lentitud que le exigían ya los dedos.

Le mostró la pantalla.

¿Tiene solución?

—Estamos trabajando en eso —dijo Millicent.

Arthur la miró. Escribió de nuevo.

Eso no es lo que le pregunté.

Millicent sostuvo la mirada durante un momento.

—Para usted, en este estadio, es muy difícil. Para Claire, si actuamos rápido, creo que sí.

Arthur leyó eso. Lo leyó dos veces. Luego escribió algo más y giró la tablet hacia Millicent.

Actúe rápido.

De vuelta en el laboratorio esa noche, Millicent encontró a Arjun todavía en la bancada, con el cuaderno de tapas azules abierto en una página llena de estructuras moleculares dibujadas a mano. Levantó la vista cuando ella entró.

—Dos candidatos —dijo, sin esperar a que Millicent preguntara—. De los cuatro mil ochocientos. Reducen la velocidad de agregación de TDP-43 en un cincuenta y cinco por ciento en el ensayo de tioflavina. No es suficiente para uso clínico, pero es suficiente para saber que el dominio tiene sitios de unión aprovechables.

Millicent se acercó a la bancada y miró las estructuras.

—¿Qué tipo de compuestos?

—Fragmentos de indazol con cadena lateral polar. Pequeños, solubles, con buena penetrancia teórica en barrera hematoencefálica. —Arjun señaló una de las estructuras—. Este tiene una geometría que podría adaptarse al dominio de baja complejidad si modificamos la cadena lateral. Necesito una semana más para optimizar.

—La tienes.

Arjun asintió y volvió al cuaderno. Millicent se quedó mirando las estructuras un momento más. Cincuenta y cinco por ciento de reducción en velocidad de agregación. En otro contexto, eso habría sido un resultado para celebrar.

Esa noche lo anotó en su propio cuaderno, sin comentario adicional, y siguió trabajando.

Dos días después, en la planta de redacción del edificio de Kings Place donde el Guardian tenía sus oficinas, un periodista llamado Owen Tate abrió un correo electrónico enviado desde una dirección que no reconoció. El mensaje tenía tres líneas de texto y un archivo adjunto de cuarenta y dos páginas.

Las tres líneas decían: *Soy empleado de Galen Pharma. Lo que adjunto son datos internos de estabilidad conformacional de Conformin-7, con fechas. Busque la columna marcada como Anomalía C-term. Luego busque la fecha en que esa columna fue eliminada del informe público del ensayo.*

Tate leyó el mensaje dos veces. Luego abrió el archivo adjunto.

Tardó veinte minutos en encontrar lo que el remitente le indicaba.

Tardó otros diez minutos en entender lo que significaba.

Luego cerró el archivo, abrió un documento en blanco y escribió en la parte superior, en mayúsculas, las palabras que en los días siguientes cambiarían todas las demás conversaciones que estaban ocurriendo simultáneamente en ese mismo caso:

EL FÁRMACO DEL ELA QUE PUEDE HABER CREADO UNA NUEVA ENFERMEDAD PRIÓNICA TRANSMISIBLE.

Debajo escribió una sola pregunta, que era la pregunta que estructuraría todo el reportaje:

¿Lo sabían?

Capítulo 6

El fuego mediático

El reportaje de Owen Tate se publicó un martes por la mañana en la edición digital del Guardian a las seis y cuarenta y dos minutos, que era una hora calculada para capturar el tráfico de los lectores que consultaban el teléfono antes de levantarse de la cama. Tenía tres mil doscientas palabras, cuatro gráficas reproducidas del archivo interno de Galen Pharma y un titular que el subdirector del periódico había aprobado después de dos horas de deliberación con el equipo legal: *El fármaco experimental para la ELA vinculado a una nueva enfermedad priónica: ¿qué sabía la empresa?*

Millicent lo leyó a las siete y cuarto, de pie junto a la cafetera de su cocina, con el teléfono en la mano y el café sin tocar enfriándose en la encimera.

Tate era buen periodista. Eso era lo primero que pensó, con la objetividad involuntaria de quien reconoce un trabajo bien hecho incluso cuando ese trabajo

le está complicando la vida de formas que todavía no podía calcular del todo. El artículo era científicamente impreciso en tres puntos específicos: confundía la arquitectura fibrilar de TDP-43* con la de PrPSc clásica, sobreestimaba el riesgo de transmisión casual al equipararlo con el de un patógeno convencional, y describía los exosomas como si fueran partículas virales libres en lugar de vesículas que requerían contacto físico sostenido para transferir su contenido. Pero en lo esencial, en la pregunta central que estructuraba todo el reportaje, Tate no se equivocaba.

Los datos internos de Galen Pharma que el artículo reproducía parcialmente mostraban una columna de análisis de estabilidad conformacional del dominio C-terminal de TDP-43 en presencia de Conformin-7, con mediciones tomadas en distintas concentraciones y temperaturas. En las mediciones correspondientes a las concentraciones plasmáticas que se alcanzaban en los pacientes del ensayo, la columna registraba una desviación de la estabilidad basal que el equipo de Galen había marcado internamente como anomalía pendiente de evaluación. La fecha de esa anotación era ocho meses antes del inicio del ensayo clínico.

La fecha en que esa columna había sido eliminada del informe de seguridad preclínica enviado al comité de ética era seis semanas después.

El teléfono de Millicent empezó a sonar a las siete y dieciséis. El primero fue Arjun. Luego Sinead. Luego el director de comunicación del UCL, cuyo nombre Millicent tardó un momento en asociar con una cara porque nunca había tenido razones para hablar con él. Luego Victoria Crane, cuya llamada Millicent dejó pasar porque necesitaba diez minutos para pensar antes de tener esa conversación.

Llegó al laboratorio a las ocho y media. Su equipo ya estaba allí, los tres, con la expresión específica de personas que han leído el mismo artículo y están procesando simultáneamente lo que significa para el trabajo y lo que significa para ellos.

—Reunión a las nueve —dijo Millicent, dejando el bolso sobre su mesa—. Antes, necesito que alguien me diga si ha habido contacto de ningún tipo con pacientes del ensayo o sus familias desde esta mañana.

—Tres llamadas al número general del departamento —dijo Marcus—. Las ha gestionado la secretaría. Familiares de participantes preguntando por el artículo. Ninguna llegó aquí.

—A partir de ahora, cualquier contacto de familiares o pacientes se redirige a mí directamente. No a la secretaría, no al departamento de comunicación. A mí. —Miró a los tres—. ¿Está claro?

Estaba claro.

La llamada a Victoria Crane duró doce minutos y su tono fue el de dos personas que saben que están de acuerdo en el fondo y en desacuerdo en el procedimiento, que es la forma de conflicto más difícil de resolver porque ninguna de las dos partes está completamente equivocada. Victoria quería que la conferencia de prensa conjunta del UCL y la MHRA se adelantara a esa misma

tarde. Millicent quería cuarenta y ocho horas para preparar una presentación que explicara la ciencia con suficiente rigor como para que los medios no pudieran malinterpretarla con la misma facilidad con que habían malinterpretado el artículo de Tate. Victoria argumentó que cada hora sin una respuesta oficial era una hora en que el artículo definía la narrativa sin contrapeso. Millicent argumentó que una conferencia de prensa apresurada con datos incompletos generaría más preguntas sin respuesta que el silencio.

Acordaron el día siguiente al mediodía.

La conferencia de prensa se celebró en el salón de actos del UCL con cuarenta y siete periodistas acreditados, tres cámaras de televisión y una representante de la MHRA sentada a la derecha de Millicent en la mesa presidencial que no abrió la boca en toda la sesión excepto para confirmar, cuando le preguntaron directamente, que la agencia había abierto una investigación formal.

Millicent habló durante dieciséis minutos sin notas.

Explicó que era TDP-43 y por qué era el objetivo terapéutico más lógico en la ELA. Explicó qué hacía Conformin-7 y cuál era la lógica de su diseño. Explicó que habían observado en los pacientes del ensayo, con qué datos lo habían documentado y en qué momento habían notificado a la MHRA. Explicó la hipótesis sobre la tensión conformacional en el dominio C-terminal con la misma claridad con que la había explicado a su equipo aquella primera noche, adaptando el vocabulario pero sin simplificar la mecánica hasta el punto de hacerla inexacta. Explicó que había cuatro pacientes con hallazgos anómalos, que había un caso de posible transmisión secundaria bajo investigación, y que el ensayo había sido suspendido cautelarmente mientras se completaba esa investigación.

Luego dijo: la responsabilidad del diseño del ensayo era de su equipo y de ella. Los datos de Galen Pharma que el reportaje describía, si eran auténticos, representaban una omisión de información que no debería haberse producido y que la investigación de la MHRA determinaría con precisión. Lo que no iba a hacer era utilizar esa omisión como escudo. El ensayo era suyo. Las decisiones de diseño eran suyas. Las consecuencias también.

Hubo un silencio de varios segundos cuando terminó.

La primera pregunta fue de una periodista de la BBC que quiso saber si los familiares de todos los pacientes con ELA en el Reino Unido deberían someterse a pruebas de detección. Millicent respondió que Conformin-7 había sido administrado únicamente a los veintitrés participantes del ensayo y que no había ninguna evidencia de que la proteína anómala existiera fuera de ese grupo y sus contactos directos documentados. La segunda pregunta fue sobre el número total de personas potencialmente expuestas. Millicent dio los datos que tenía: veintitrés pacientes, contactos directos en proceso de identificación, cifra preliminar de menos de cuarenta personas. La tercera pregunta fue de un periodista de Sky News que preguntó si era verdad que uno de los miembros de su equipo de laboratorio tenía antecedentes penales.

El silencio que siguió fue de una calidad diferente a los anteriores.

Millicent miró al periodista durante un momento.

—Sí —dijo—. Marcus Webb fue condenado hace doce años por un delito de fraude menor, cumplió su condena, y lleva siete años trabajando en mi laboratorio con una competencia técnica y una integridad profesional que no tienen nada que envidiar a las de cualquier otro miembro de mi equipo. Si tiene alguna pregunta sobre la investigación en curso, estaré encantada de responderla.

No hubo más preguntas sobre Marcus.

Pero la pregunta había sido hecha, y Millicent sabía, mientras caminaba de vuelta al laboratorio con Sinead a su lado, que había sido hecha con información que alguien había proporcionado deliberadamente y en el momento deliberadamente calculado para hacer el mayor daño posible con el menor esfuerzo.

—¿Quién sabía lo de Marcus además de nosotros? —preguntó Sinead.

—Todo el departamento de recursos humanos del UCL. La oficina de seguridad. Y cualquiera con acceso a los registros públicos del tribunal. —Millicent caminaba sin reducir el paso—. No es difícil saberlo. La pregunta es quién tuvo interés en que se supiera hoy.

Esa tarde, Marcus estaba en la bancada cuando Millicent llegó al laboratorio. Estaba trabajando en los inhibidores de ESCRT con la concentración habitual, con los auriculares puestos y la mirada en el microscopio, y no levantó la vista cuando ella entró. Millicent se acercó a la bancada y esperó a que él se diera cuenta de su presencia.

Marcus se quitó un auricular.

—Lo vi en el teléfono —dijo, antes de que ella hablara—. Lo de la conferencia de prensa.

—¿Estás bien?

Marcus consideró la pregunta con la seriedad con que consideraba las cosas que merecían ser consideradas con seriedad.

—Estoy bien —dijo—. ¿Afecta al trabajo?

—No.

—Entonces estoy bien.

Volvió a ponerse el auricular y regresó al microscopio. Millicent lo observó un momento y luego fue a su despacho.

Había un sobre en la mesa. No tenía remitente. El vigilante nocturno lo había encontrado en la entrada del edificio esa mañana temprano y lo había dejado en el despacho de Millicent porque tenía su nombre escrito a mano en el exterior.

Millicent lo abrió.

Dentro había cuarenta y dos páginas impresas. Las mismas cuarenta y dos páginas, comprobó al revisar rápidamente las primeras, que Owen Tate había recibido por correo electrónico desde una dirección anónima. Pero este sobre

incluía algo que el correo de Tate no tenía: una hoja adicional al principio, con tres párrafos escritos a mano con una letra que Millicent reconoció sin necesidad de llegar al final de la tercera línea.

Era la letra de James Roundtree.

El primer párrafo decía que los documentos eran auténticos y que él podía demostrarlo. El segundo párrafo decía que había enviado una copia al periódico porque era lo correcto y que asumiría las consecuencias de haberlo hecho. El tercer párrafo decía: *Sé que esto no arregla nada. Pero era lo único que podía hacer desde donde estoy.*

Millicent leyó la nota tres veces. Luego la dobló, la guardó en el sobre y abrió el cajón inferior de su escritorio, donde guardaba las cosas que no tenían un lugar más específico y que de todas formas no podía tirar.

Esa noche, a las once y media, llamó al teléfono de James. Sonó cuatro veces antes de que él respondiera con la voz de alguien que no estaba dormido pero que tampoco esperaba esa llamada exactamente.

—He recibido el sobre —dijo Millicent.

—Lo suponía.

—¿Sabes lo que te va a costar esto en Galen?

—Tengo una idea bastante clara, sí.

—¿Y aun así?

Hubo una pausa al otro lado de la línea.

—Era lo correcto, Millicent —dijo James—. Eso no debería sorprenderte tanto.

Millicent no respondió a eso de inmediato. Había algo en esa frase que merecía más que una respuesta rápida, y James lo sabía, y los dos se quedaron en silencio durante varios segundos con la línea abierta entre ellos.

—Gracias —dijo Millicent al fin.

—No me las des. Encuentra la solución.

Colgó. Millicent se quedó mirando el teléfono un momento. Luego lo dejó sobre la mesa y abrió el ordenador.

Tenía trabajo.

Capítulo 7

TDP-43 en el tribunal

La demanda colectiva fue presentada el primer lunes de febrero por un despacho de abogados especializado en litigios de responsabilidad médica con oficinas en el Strand y una reputación construida sobre tres casos farmacéuticos de perfil alto en la última década. Los demandantes eran las familias de once de los veintitrés participantes del ensayo, más Claire Pemberton-Ward a título individual. Los demandados eran el University College London, Galen Pharma y la profesora Millicent Cavendish personalmente.

Millicent recibió la notificación un martes por la mañana a través del departamento jurídico del UCL, que le asignó un abogado defensor de la institución y le recomendó encarecidamente que contratara también representación personal. Millicent contrató a una abogada llamada Patricia Osei, que tenía cincuenta y tres años, había litigado cuatro casos de responsabilidad científica en los últimos seis y tenía la costumbre de hacer preguntas incómodas con el tono neutro de quien lleva el tiempo suficiente en los tribunales para saber que las preguntas incómodas son siempre las más útiles.

En su primera reunión, Osei le dijo:

—Voy a necesitar entender la ciencia.

—¿Cuánto necesita entender?

—Lo suficiente para que el jurado la entienda. Que es más de lo que usted cree y menos de lo que un científico desearía explicar.

Millicent pasó dos horas con Osei explicándole TDP-43, la conformación anómala, el mecanismo de transmisión exosomal y la diferencia entre un efecto adverso no anticipado y negligencia en el diseño del ensayo. Osei escuchó, tomó notas, hizo cuatro preguntas y al final dijo:

—El problema no es la ciencia. El problema es el momento en que usted supo que había algo y el momento en que lo notificó formalmente. Eso es lo que el abogado de los demandantes va a convertir en el centro del caso.

—Notifiqué a la MHRA en cuanto tuve datos suficientes para sostener la hipótesis.

—Y él va a argumentar que los datos suficientes llegaron antes de que usted los reconociera como tales. —Osei la miró con la expresión de quien está siendo útil aunque no agradable—. No estoy diciéndole que tenga razón. Le estoy diciendo que eso es lo que va a argumentar.

La jueza asignada al caso era Helen Carmichael, cincuenta y nueve años, conocida en los círculos jurídicos de Londres por una impaciencia selectiva con los argumentos que consideraba innecesariamente complejos y por una paciencia igualmente selectiva con los argumentos que consideraba fundamentales. En la primera audiencia preliminar estableció que ambas partes deberían presentar peritos científicos capaces de explicar tres conceptos al jurado de forma comprensible: qué es TDP-43, qué es una proteína de comportamiento priónico, y qué diferencia existe entre un efecto adverso no anticipado y negligencia científica.

El perito de la defensa de Galen Pharma era el profesor Neville Baxter, catedrático de bioquímica estructural en la Universidad de Edimburgo, excolega de Millicent de sus años de doctorado y autor de cuarenta y siete artículos sobre plegamiento proteico, ninguno de los cuales había abordado directamente TDP-43 pero todos los cuales le daban autoridad suficiente para hablar con solvencia ante un jurado lego. Era un hombre meticuloso, con buena presencia ante las cámaras y la capacidad específica de hacer que las cosas complejas sonaran

más simples de lo que eran, que en un tribunal era exactamente la habilidad que su cliente necesitaba.

Millicent lo vio por primera vez en años en el corredor del tribunal, el día de la primera sesión de peritajes. Baxter la saludó con una cordialidad que no era exactamente falsa pero que tampoco era exactamente genuina, que era la cordialidad específica de los encuentros entre personas que se respetan mutuamente y están a punto de contradecirse en público.

—Millicent —dijo.

—Neville —respondió ella, con el mismo tono.

No dijeron nada más. No era necesario.

La sala del tribunal tenía capacidad para ochenta personas y estaba llena. En la primera fila de los asientos para el público estaban tres de las familias demandantes, identificables por la forma en que miraban a Millicent cuando ella entró: no con odio, que habría sido más fácil de sostener, sino con esa mezcla de dolor y necesidad de explicación que es más difícil de mirar directamente.

Claire Pemberton-Ward estaba en el extremo derecho de esa fila, con un cuaderno sobre las rodillas y una expresión que Millicent no pudo leer con claridad desde la distancia.

La primera sesión de peritajes comenzó con Baxter.

Explicó TDP-43 con competencia y con una simplificación que Millicent encontró en tres puntos técnicamente inexacta pero que sabía que era deliberada y difícil de objetar sin parecer pedante ante el jurado. Cuando llegó al análisis de los datos de Galen Pharma, Baxter sostuvo que la columna de anomalía C-terminal que el reportaje de Tate había hecho famosa representaba una señal dentro del margen de variabilidad estadística normal en ese tipo de ensayo preclínico, que la decisión de no incluirla en el informe de seguridad final era defendible metodológicamente, y que no había evidencia concluyente de que la conformación anómala observada en los pacientes fuera directamente atribuible a Conformin-7 y no a la progresión natural de la enfermedad.

Luego, en el punto que Millicent había anticipado desde el momento en que leyó el nombre de Baxter en la lista de peritos de la defensa, sostuvo que el caso de Claire Pemberton-Ward podía explicarse por una predisposición genética no identificada mediante los paneles estándar de diagnóstico. Había, argumentó, variantes raras en los genes asociados a la ELA que los secuenciados de rutina no capturaban. La presencia de exosomas con contenido de TDP-43 resistente a proteasas en la sangre de Claire no probaba transmisión: probaba contacto, que no era lo mismo.

Era un argumento técnicamente sostenible. Millicent lo sabía. Lo que lo hacía más difícil de rebatir no era su solidez sino su elegancia: estaba construido exactamente en los límites de lo que los datos permitían afirmar y de lo que no.

Cuando llegó el turno de Millicent como testigo, el abogado de los demandantes, un hombre llamado Gideon Hartley con la voz de quien ha pasado veinte años perfeccionando el arte de la pregunta incontestable, la dejó hablar durante

varios minutos sobre el mecanismo de acción de Conformin-7 y luego hizo la pregunta que Osei le había advertido que haría.

—Profesora Cavendish, en el momento en que diseñó el protocolo del ensayo clínico, ¿era usted consciente de que la modificación del dominio RRM2 de TDP-43 podía inducir tensión conformacional en el dominio de baja complejidad C-terminal?

Millicent miró a Hartley.

—No —dijo.

—¿Podría haber sido consciente de ello si hubiera realizado los análisis de estabilidad conformacional que los datos preclínicos de Galen Pharma sugerían pero que no fueron incluidos en el informe de seguridad?

—Posiblemente.

—¿Esos análisis estaban dentro del estándar metodológico de un ensayo de esta naturaleza?

—Estaban en el límite del estándar. No eran obligatorios según el protocolo vigente en el momento del diseño del ensayo.

—Pero habrían sido prudentes.

—En retrospectiva, sí. Habrían sido prudentes.

Hartley dejó pasar un segundo de silencio antes de continuar, que era su forma de permitir que la respuesta se asentara en el jurado.

—Gracias, profesora Cavendish.

Patricia Osei intervino en la siguiente ronda con la precisión quirúrgica de quien ha estado esperando el momento exacto. Guio a Millicent a través de la cronología completa de las notificaciones: la fecha en que los primeros datos anómalos aparecieron, la fecha en que se obtuvieron los datos de confirmación, la fecha en que se notificó a Victoria Crane, la fecha en que se comunicó a los pacientes. Cada intervalo era defendible. Ninguno era perfecto, porque la perfección en esas circunstancias no existía, pero todos eran el resultado de decisiones que una investigadora rigurosa podía defender sin contradicción.

Cuando la sesión terminó, Millicent salió al corredor y encontró a Arjun esperándola con dos tazas de café de la máquina del pasillo, que era su forma de decir que había seguido el testimonio desde la sala de espera y que consideraba que había ido razonablemente bien sin necesidad de decirlo con palabras.

Millicent aceptó el café.

—Baxter tiene razón en una cosa —dijo.

—¿En cuál?

—En que la evidencia de transmisión en Claire no es concluyente todavía. —Bebió el café, que estaba demasiado caliente—. Lo que tenemos es sugestivo. No es prueba.

—Lo será cuando tengamos los datos de criomicroscopía de las muestras de Claire.

—Que no tendremos antes de tres semanas.

—Lo sé.

Millicent miró el corredor en ambas direcciones con la expresión de alguien que está evaluando varias cosas al mismo tiempo.

—¿Cómo va la Línea A?

—Arjun Línea A está en optimización de la cadena lateral del compuesto de indazol. Dos variantes más con mejor geometría teórica. Necesito cuatro días más para tener datos de agregación con las nuevas estructuras.

Era la forma en que Arjun se refería a su propio trabajo cuando estaba en modo exclusivamente técnico: en tercera persona, como si el trabajo fuera una entidad separada del investigador. Millicent lo había notado la primera semana y había decidido que era un mecanismo de distancia útil, no una excentricidad.

—Cuatro días —repitió—. Los tienes.

Esa tarde, Sir Edmund Wycliffe, Secretario de Estado de Salud, convocó una reunión de urgencia con su equipo de asesores en el Ministerio de Richmond House. Wycliffe tenía sesenta y cuatro años y llevaba dieciséis en distintos cargos del gobierno relacionados con sanidad, lo cual significaba que en 1996, cuando tenía veintiocho años y era asesor junior en el mismo ministerio, había estado en la sala donde se tomaron algunas de las decisiones sobre la gestión pública de la crisis de las vacas locas que una comisión de investigación posterior había calificado, con la eufemística precisión del lenguaje oficial británico, como subóptimas en cuanto a la transparencia de la comunicación del riesgo.

No era un secreto. Estaba en el informe de la comisión, que era un documento público. Pero era el tipo de antecedente que permanece latente durante años hasta que alguien tiene razones para desenterrarlo, y Wycliffe llevaba suficiente tiempo en política para saber reconocer cuándo alguien estaba a punto de tener esas razones.

Le dijo a su equipo que el ministerio debería hacer una declaración pública expresando confianza en la investigación de la MHRA y distancia institucional del ensayo de Conformin-7, que era un ensayo universitario de financiación privada en el que el gobierno no había tenido participación directa. Su jefa de prensa le señaló que Owen Tate estaba investigando la composición del comité que aprobó el ensayo, cuya secretaría técnica había sido ejercida por una persona que dos años antes había trabajado en la oficina de Wycliffe.

Wycliffe le dijo a su jefa de prensa que esa persona había trabajado en su oficina en una capacidad administrativa sin relación con asuntos científicos.

Su jefa de prensa le dijo que eso era verdad pero que Tate lo verificaría y que la verificación llevaba tiempo que quizás no tenían.

Wycliffe le dijo que gestionara la situación.

Lo que ninguno de ellos sabía en ese momento era que Owen Tate había llamado esa mañana a una fuente dentro del propio ministerio, que la fuente había confirmado la relación entre el excolaborador de Wycliffe y el comité de aprobación del ensayo, y que Tate tenía ya el borrador de un segundo artículo que no trataba sobre Conformin-7 sino sobre quién había facilitado su aprobación y por qué.

El artículo se publicaría el jueves siguiente.

En el laboratorio del UCL, a esa misma hora, Arjun Chowdhury estaba frente a los datos de las dos nuevas variantes del compuesto de indazol cuando el teléfono vibró sobre la mesa con un mensaje de una dirección de correo del MIT que no necesitaba identificarse porque él sabía exactamente quién era.

El mensaje decía: *La oferta sigue en pie. Duplicamos lo anterior. Danos una respuesta antes de fin de mes.*

Arjun dejó el teléfono boca abajo sobre la mesa y siguió mirando los datos.

Las dos variantes mostraban una reducción en la velocidad de agregación del sesenta y dos y del sesenta y ocho por ciento respectivamente respecto a la TDP-43 no tratada. Eran los mejores resultados que habían obtenido hasta el momento en la Línea A. No eran suficientes para uso clínico todavía, pero eran suficientes para justificar el siguiente paso: síntesis de las variantes optimizadas, ensayo en células, ensayo en el modelo murino.

Lo anotó en el cuaderno de tapas azules con la letra apretada y regular de siempre, calculó el tiempo que cada paso llevaría con el material disponible, y escribió al final de la página una estimación.

Cuatro semanas. Con suerte, tres.

Luego cogió el teléfono, abrió el mensaje del MIT y escribió una respuesta de dos palabras.

Todavía no.

Capítulo 8

El péptido RT-43

Los datos de criomicroscopía electrónica llegaron un miércoles por la tarde en un archivo de cuatro gigabytes enviado desde el centro de microscopía avanzada del Instituto Francis Crick, donde Arjun había llevado personalmente las muestras purificadas de TDP-43* tres semanas antes y donde un especialista llamado Daniel Okoye había pasado cuarenta horas de tiempo de máquina obteniendo imágenes a resolución atómica de las fibrillas.

Arjun abrió el archivo, cargó los datos en el programa de reconstrucción tridimensional y esperó veintidós minutos a que el algoritmo procesara las proyecciones bidimensionales y construyera el modelo volumétrico. Cuando la estructura apareció en pantalla, se quedó mirándola durante un momento. Luego se levantó, fue a la puerta del despacho de Millicent y llamó dos veces con los nudillos.

—Tienes que ver esto.

La resolución era de dos coma ocho ángstroms, que era suficiente para distinguir cadenas laterales individuales de aminoácidos dentro de la arquitectura fibrilar. Lo que mostraba el modelo era una estructura cross-beta clásica en su organización general, con las láminas beta perpendiculares al eje longitudinal de la fibrilla, pero con una particularidad en la región correspondiente a los residuos 311 a 317 del dominio C-terminal que Arjun señaló en la pantalla con el cursor.

—Este segmento —dijo.

Millicent se inclinó hacia la pantalla.

Los seis residuos en posición 311-317 formaban un motivo de apilamiento beta con una geometría específica que no aparecía en ninguna de las estructuras de TDP-43 patológica convencional que habían publicado otros grupos, ni en las formas descritas en pacientes con ELA esporádica o familiar. Era una firma conformacional nueva. Y era nueva de una forma que tenía sentido estructural preciso: los residuos que Conformin-7 había estabilizado en el dominio RRM2, al cambiar su dinámica de interacción con el dominio C-terminal, habían forzado a ese segmento de seis aminoácidos a adoptar una orientación que en la proteína nativa era termodinámicamente desfavorable pero que en presencia del fármaco se volvía estable.

Era, en términos estructurales, la huella digital de Conformin-7 impresa en la arquitectura de la fibrilla.

—¿Existe eso en PrPSc? —preguntó Millicent.

—No. He comparado con las estructuras depositadas en el banco de datos de proteínas. En tau, en alfa-sinucleína, en SOD1. En ninguna. —Arjun señaló de nuevo el segmento—. Es específico de TDP-43*.

Millicent se enderezó y se quedó mirando la pantalla con los brazos cruzados durante un tiempo que Arjun no interrumpió.

—Es el sitio —dijo al fin.

—Eso creo.

—Si diseñamos un péptido que se una competitivamente a ese motivo, interrumpe el apilamiento. Sin apilamiento, no hay elongación de la fibrilla.

—Y si no hay elongación, el equilibrio se desplaza hacia la disolución de los núcleos de nucleación ya formados, que el proteasoma puede eliminar antes de que vuelvan a agregar.

—Sí. —Millicent se giró hacia él—. Necesito un heptapéptido cíclico con afinidad por ese segmento. Estabilizado por un enlace disulfuro interno para resistir la degradación proteolítica en el LCR. Y necesito que sea lo suficientemente pequeño para cruzar la barrera hematoencefálica.

—Eso es mucho para pedir de un heptapéptido.

—Lo sé. Por eso te lo pido a ti.

Arjun miró la estructura en pantalla durante varios segundos. Luego abrió el cuaderno de tapas azules en una página en blanco y empezó a escribir.

Lo que siguió fueron doce días que el laboratorio vivió en un estado de concentración que sus miembros describirían después de formas distintas pero con un elemento común: la sensación de que el tiempo se había reorganizado alrededor del trabajo y no al revés, que las horas fuera del edificio Cruciform eran un paréntesis necesario pero secundario, y que lo que ocurría dentro de esas paredes era lo único que importaba en ese momento en ese mundo.

Arjun construyó el modelo computacional del péptido en tres días, probando doscientas treinta y siete variantes de secuencia contra la estructura del sitio de unión hasta identificar una con la geometría y la afinidad de unión que necesitaba. Era un heptapéptido con dos residuos de cisteína en posiciones uno y siete que formaban el enlace disulfuro de cierre cíclico, y con una cadena central de cinco aminoácidos cuya selección había sido guiada por las propiedades electrostáticas del sitio de unión en el motivo 311-317. Lo llamó en sus notas compuesto AC-7, por sus iniciales y el número de residuos, y no le puso ningún otro nombre durante diez días porque ponerle un nombre antes de que funcionara le parecía precipitado.

Sinead sintetizó el péptido en el laboratorio de química del departamento, un proceso que requirió cuatro días de síntesis en fase sólida con purificación posterior por cromatografía de líquidos de alta resolución. El rendimiento final fue del diecisiete por ciento, que era bajo pero suficiente para los primeros ensayos.

Los primeros ensayos fueron en proteína purificada.

Marcus preparó las muestras de TDP-43* a tres concentraciones distintas y añadió el péptido en proporciones molares de uno a uno, uno a cinco y uno a diez. Los ensayos de fluorescencia de tioflavina-T, que medían la formación de estructuras amiloides en tiempo real, mostraron resultados a las cuarenta y ocho horas que Arjun revisó tres veces antes de llamar a Millicent.

Reducción del setenta y ocho por ciento en la señal de fluorescencia a proporción uno a cinco. Reducción del ochenta y cuatro por ciento a uno a diez.

No era eliminación completa. Pero era una reducción que ningún compuesto había conseguido antes contra esa proteína en ese estado conformacional.

—Funciona —dijo Marcus, con la voz plana de quien enuncia un hecho que lleva días esperando poder enunciar.

—Funciona en tubo de ensayo —dijo Millicent—. Ahora necesitamos células.

Las células fueron neuronas motoras humanas diferenciadas a partir de células madre pluripotentes inducidas, un sistema que el laboratorio llevaba dos años utilizando como modelo y que Sinead manejaba con la eficiencia de quien ha repetido un protocolo suficientes veces como para que sus manos lo ejecuten sin necesidad de que su atención consciente lo supervise en cada paso.

Las neuronas fueron infectadas con TDP-43* purificada mediante un protocolo de lipofección que introducía la proteína directamente en el citoplasma,

replicando la condición de una neurona que hubiera recibido el contenido de un exosoma patológico. Cuarenta y ocho horas después, las células mostraban el patrón esperado: inclusiones citoplásmicas positivas para TDP-43 fosforilada, núcleos con señal reducida de TDP-43, signos de estrés celular en los marcadores de retículo endoplásmico.

Luego añadieron el péptido.

Millicent estuvo en el laboratorio las noventa y seis horas siguientes con la interrupción mínima que el funcionamiento físico requería. Sinead también. Arjun también. Marcus también, aunque en su caso con la diferencia de que en algún momento de la segunda noche se quedó dormido en el taburete alto del extremo de la mesa y nadie lo despertó.

A las noventa y seis horas, Sinead preparó las muestras para inmunofluorescencia y las puso en el microscopio confocal.

Lo que apareció en la pantalla del microscopio era lo que habían esperado ver y lo que al mismo tiempo resultaba difícil de mirar sin que algo en el pecho respondiera a ello de una forma que la ciencia no tenía vocabulario para describir con precisión: las inclusiones citoplásmicas se habían reducido en tamaño y número. La señal de TDP-43 en los núcleos había aumentado. Las células, en una proporción estadísticamente significativa, mostraban una morfología más cercana a la normal.

La recuperación no era completa. Había células que no habían respondido. Había células que habían respondido parcialmente. Pero había células que habían respondido.

Sinead se apartó del microscopio y miró a Millicent.

Millicent miró la pantalla durante varios segundos. El laboratorio estaba completamente en silencio excepto por el zumbido de los equipos y la respiración de cuatro personas que no dijeron nada porque lo que estaban viendo no necesitaba palabras todavía, y porque las palabras que habrían venido en ese momento habrían sido demasiado grandes o demasiado pequeñas, ninguna del tamaño exacto de lo que estaban sintiendo.

Fue Marcus quien habló primero.

—Ochenta y uno por ciento de reducción en carga de inclusiones —dijo, leyendo los datos preliminares de la pantalla—. Recuperación nuclear del sesenta y tres por ciento en las células respondedoras.

—Noventa y seis horas —dijo Arjun, con la voz de quien está verificando en voz alta lo que ve—. Con una sola administración.

Millicent se giró hacia él.

—¿Cuánto tiempo para el modelo murino?

—Tenemos los ratones del modelo en el animalario del instituto. Si empezamos el protocolo de administración intratecal esta semana, podemos tener datos de función motora a los veintiocho días.

—Empieza el lunes.

—El lunes es dentro de tres días.

—Lo sé.

Arjun asintió y anotó algo en el cuaderno.

Millicent salió al corredor. No era un gesto dramático ni una necesidad de soledad: era la costumbre física de quien piensa mejor en movimiento, caminando por un espacio que conoce lo suficiente para no tener que mirar dónde pone los pies. Caminó hasta el final del corredor y volvió. Dos veces.

Lo que el péptido había hecho en las células era real. Los datos eran lo que eran. Pero entre eso y tener algo que pudiera administrarse a Claire Pemberton-Ward o a cualquiera de los otros once pacientes en estadio temprano había un camino que incluía el modelo murino, los datos de toxicidad, el diseño de la formulación para uso intratecal, la solicitud de autorización de uso compasivo a la MHRA y la aprobación del comité de ética, y cada uno de esos pasos tenía su propio tiempo mínimo que la urgencia podía comprimir pero no eliminar.

Había, también, el límite que no podía ignorar: los datos de células mostraban respuesta en células con carga de TDP-43* de cuarenta y ocho horas. Arthur llevaba meses. La carga fibrilar en sus neuronas motoras era de una magnitud que ningún péptido, por eficaz que fuera, podría revertir en un tiempo clínicamente útil.

Cuando volvió al laboratorio, Arjun la estaba esperando junto a la puerta con el cuaderno abierto en una página donde había escrito una columna de números.

—La estimación de tiempo mínimo para llegar a uso compasivo en humanos —dijo, señalando la columna—. Con el modelo murino en paralelo con los estudios de toxicidad, sin esperar resultados completos de eficacia animal para iniciar la solicitud a la MHRA. Optimizando cada paso.

Millicent miró los números.

—Ocho semanas —dijo.

—Siete, si todo va bien.

—¿Y si no todo va bien?

—Doce. Tal vez catorce.

Millicent estudió la columna durante un momento.

—¿Cuántos de los pacientes en estadio temprano tienen ese margen?

Arjun no respondió de inmediato.

—Claire sí —dijo al fin—. Los otros cuatro, probablemente. Depende de la velocidad de progresión individual.

—¿Arthur?

El silencio de Arjun fue suficiente respuesta.

Millicent cerró el cuaderno, se lo devolvió y fue directamente a su ordenador. Abrió el borrador del artículo que había estado escribiendo en fragmentos durante las últimas tres semanas, el artículo que describiría TDP-43*, su arquitectura conformacional, su mecanismo de transmisión y ahora, por primera

vez, datos preliminares de una intervención terapéutica con eficacia demostrada en modelo celular.

Era demasiado pronto para publicarlo. Los datos del modelo murino no estaban. La evidencia de eficacia clínica no existía todavía. Un artículo prematuro sería rechazado por cualquier revisor competente y generaría expectativas que los datos actuales no podían sostener.

Pero el borrador existía. Y cada semana que pasaba lo acercaba a ser algo que una revista podría considerar.

Escribió durante dos horas. Cuando salió del edificio a las once de la noche, el aire de abril en el Euston Road tenía esa frialdad específica del final del invierno en Londres, cuando la temperatura ha decidido subir pero todavía no ha terminado de convencerse. Caminó hasta la parada del autobús sin apresurarse.

En el laboratorio, Arjun recogió el cuaderno de tapas azules, lo puso en su bolsa y apagó la última luz. Antes de cerrar la puerta, miró un momento la pantalla del microscopio confocal, que seguía mostrando las células de la última sesión: algunas recuperadas, algunas no, todas ellas con su historia particular escrita en fluorescencia verde y roja sobre fondo negro.

Cerró la puerta con cuidado y bajó las escaleras.

En su bolsa, junto al cuaderno, tenía el teléfono con el mensaje del MIT todavía sin respuesta definitiva. Esa noche, en el autobús de vuelta a Bloomsbury, lo abrió y lo leyó una vez más.

Luego lo cerró y miró por la ventana el Londres nocturno pasando en sentido contrario.

Todavía no.

Capítulo 9

Uso compasivo

Los datos del modelo murino llegaron en dos entregas.

La primera, a los catorce días del inicio del protocolo de administración intratecal, mostró algo que Arjun calificó en sus notas como prometedor con reservas, que era su forma de decir que era bueno pero que no quería comprometer más de lo que los datos sostenían. Los ratones del grupo tratado con RT-43 —nombre que el péptido había adquirido definitivamente cuando Sinead lo escribió así en el cuaderno de registro del laboratorio una tarde sin que nadie lo comentara, y Millicent no lo corrigió— mostraban una reducción estadísticamente significativa en la velocidad de deterioro motor medida por prueba de rotarod, con una diferencia del treinta y ocho por ciento respecto al grupo control. La carga de inclusiones de TDP-43* en las secciones de médula espinal procesadas en ese punto intermedio era un cuarenta y dos por ciento inferior en el grupo tratado.

La segunda entrega llegó a los veintiocho días y fue la que cambió el tono de las conversaciones en el laboratorio.

Reducción del sesenta y uno por ciento en carga de TDP-43* en médula espinal. Recuperación parcial de la densidad de neuronas en el asta anterior en los animales tratados en estadio temprano del modelo. Reducción del setenta y tres por ciento en la señal exosomal de TDP-43* en sangre periférica, lo cual era el dato que Millicent había estado esperando con mayor impaciencia porque era la confirmación de que RT-43 no solo actuaba sobre los agregados intracelulares sino también sobre el mecanismo de transmisión.

En los animales tratados en estadio avanzado del modelo, la respuesta era significativamente menor: reducción del veintidós por ciento en carga de inclusiones, sin recuperación neuronal detectable. Era el límite que Millicent había anticipado y que ahora los datos confirmaban con la precisión incómoda de las cosas que uno preferiría que resultaran distintas de lo que esperaba.

Esa tarde llamó a Victoria Crane.

La conversación duró treinta y cinco minutos y su tono fue diferente al de todas las conversaciones anteriores entre ellas, no porque el contenido fuera más o menos grave sino porque por primera vez desde el inicio de la crisis Millicent llegaba a Victoria con algo más que un problema. Llegaba con datos. Llegaba con una hipótesis terapéutica respaldada por evidencia en dos modelos experimentales. Llegaba con una solicitud concreta.

Le pidió autorización de uso compasivo para RT-43 en administración intratecal en los pacientes del ensayo original que cumplieran los criterios de estadio temprano que el protocolo especificaba. Doce pacientes de los veintitrés. Les explicó los datos del modelo murino con el detalle que Victoria necesitaba para evaluar la solicitud. Le envió el protocolo de dosificación, el perfil de toxicidad preliminar —que era limitado pero no mostraba señales de alerta en los parámetros evaluados— y el diseño del sistema de monitoreo propuesto.

Victoria dijo que lo revisaría con el comité de seguridad.

—¿Cuánto tiempo? —preguntó Millicent.

—Lo que necesite el comité.

—Victoria.

—Una semana —dijo Victoria—. Dame una semana.

Fueron diez días, que Millicent pasó terminando el borrador del artículo para Nature Medicine, coordinando con el departamento jurídico del UCL los aspectos del consentimiento informado para los pacientes candidatos y visitando a Arthur Pemberton-Ward dos veces.

La primera visita fue clínica. Arthur había perdido en las últimas semanas la capacidad de escribir con fluidez en la tablet. Sus dedos respondían con retrasos que hacían la comunicación lenta y frustrante para él, aunque nunca lo expresara en esos términos. Usaba ahora un sistema de predicción de texto que completaba las palabras a partir de las primeras letras, lo cual aceleraba el proceso pero introducía errores ocasionales que a veces generaban frases que no eran las que quería decir y que él señalaba con un movimiento de cabeza antes de corregirlas. Claire estaba presente en esa visita y tomaba notas en su

cuaderno con la misma meticulosidad que Millicent había notado desde el principio: la hija del ingeniero civil.

Millicent le explicó los datos de RT-43 con la misma honestidad con que le había explicado todo lo demás. Le dijo qué mostraba el modelo murino, qué significaba en términos de expectativa clínica y cuál era el límite que los datos establecían para pacientes en su estadio. Le dijo que Claire era candidata al protocolo de uso compasivo si la MHRA lo autorizaba.

Arthur escuchó todo. Luego escribió con la lentitud que le exigían los dedos.

¿Claire responderá?

—Los datos sugieren que sí, con alta probabilidad. Pero hay variabilidad individual que no podemos predecir con certeza.

Arthur asintió. Escribió de nuevo.

¿Usted misma la tratará?

—Sí.

Otra pausa. Los dedos sobre la pantalla.

Bien.

Eso fue todo lo que escribió sobre eso. Luego cambió de tema y preguntó, con la curiosidad intacta del hombre que había pasado treinta años calculando estructuras, qué geometría tenía el sitio de unión del péptido en la fibrilla. Millicent se lo explicó. Arthur escuchó con atención y al final hizo una observación sobre la estabilidad del enlace disulfuro bajo las condiciones de pH del LCR que era técnicamente pertinente y que Millicent anotó en su teléfono para discutirla con Arjun.

Era la última conversación con registro de duración que tendría con Arthur Pemberton-Ward.

La autorización de uso compasivo llegó un martes por la mañana en un documento de diecisiete páginas firmado por Victoria Crane con el sello de la MHRA. Las condiciones eran estrictas: administración intratecal cada setenta y dos horas durante ocho semanas, monitoreo de biomarcadores en LCR cada dos semanas, seguimiento funcional semanal con escala ALSFRS-R modificada, reporte de cualquier evento adverso en un plazo máximo de veinticuatro horas. El laboratorio de Millicent no podía administrar el tratamiento directamente: debía hacerse en coordinación con el servicio de neurología clínica del UCL Hospital, con un neurólogo de guardia presente en cada administración.

Millicent leyó el documento dos veces y luego llamó a cada uno de los doce pacientes candidatos personalmente. Las llamadas duraron entre ocho y veintitrés minutos según el paciente, y en todas ellas Millicent explicó los datos disponibles, los riesgos conocidos, los riesgos desconocidos y lo que el protocolo implicaba en términos prácticos de visitas y procedimientos. Once de los doce dijeron que sí antes del final de la llamada. El duodécimo, un hombre llamado Graham Ellsworth que trabajaba como contador en Leicester y tenía cincuenta y cuatro años, pidió cuarenta y ocho horas para hablar con su mujer.

Llamó al día siguiente a primera hora y también dijo que sí.

El protocolo comenzó el lunes siguiente con Claire Pemberton-Ward como primera paciente, no por ninguna razón médica que la distinguiera de los otros once sino porque era la única que no tenía diagnóstico previo de ELA y cuya presencia en el protocolo dependía exclusivamente de la exposición a TDP-43* a través de su padre, lo cual la hacía, en términos de carga fibrilar inicial estimada, la candidata con el mejor pronóstico de respuesta.

La administración intratecal se hacía mediante punción lumbar con el paciente en decúbito lateral, bajo anestesia local, en una sala de procedimientos de la cuarta planta del UCL Hospital. Millicent estuvo presente en la primera administración de cada uno de los doce pacientes, no como ejecutora del procedimiento sino como observadora, porque quería ver con sus propios ojos cómo toleraba cada persona la primera dosis y porque había decidido que esa presencia era lo mínimo que podía ofrecer a pacientes que estaban sometiendo su sistema nervioso central a un compuesto que existía desde hacía menos de cuatro meses.

Los primeros resultados comenzaron a llegar a las dos semanas.

Eran heterogéneos, como Millicent había dicho a su equipo que serían, como los datos del modelo murino habían sugerido que serían, como la biología individual siempre hacía que fueran las cosas reales respecto a los modelos que las aproximaban. Cuatro pacientes mostraban reducciones claras en la concentración de TDP-43* en el LCR, con valores que en dos de ellos habían caído por debajo del umbral de detección del método en la segunda medición. Tres mostraban reducciones moderadas, entre el treinta y el cincuenta por ciento. Dos mostraban señales ambiguas dentro del margen de variabilidad del método. Dos no mostraban cambio detectable.

Y Claire Pemberton-Ward mostraba, en la segunda medición a las cuatro semanas, TDP-43* indetectable en LCR y una electromiografía con signos de renervación incipiente en el músculo abductor corto del pulgar de la mano derecha, que era el primer músculo que había mostrado alteración cuando su historia clínica comenzó.

Sinead leyó ese resultado en la pantalla del sistema de resultados clínicos y se lo mostró a Millicent sin decir nada.

Millicent lo leyó. Luego se sentó en la silla del despacho y permaneció en silencio durante un momento.

—¿Ha visto ya Claire este resultado? —preguntó.

—Todavía no. El sistema lo acaba de actualizar.

—Llámala tú. —Millicent la miró—. Tú conoces su voz mejor que yo. Sabrás cómo decírselo.

Sinead asintió y salió del despacho. Millicent se quedó mirando la pantalla con los datos de Claire un momento más. Luego buscó en el sistema el perfil de Arthur y revisó sus últimos registros clínicos. Los índices de función motora

habían caído otro punto en la escala de la semana anterior. La velocidad de deterioro era la esperada para su estadio.

Cerró el perfil de Arthur y abrió el borrador del artículo.

Esa misma semana, Owen Tate publicó en el Guardian el segundo reportaje que llevaba meses construyendo. No trataba sobre Conformin-7 ni sobre TDP-43*. Trataba sobre el excolaborador de Sir Edmund Wycliffe que había ejercido la secretaría técnica del comité que aprobó el ensayo, y sobre los correos electrónicos internos del ministerio, obtenidos a través de una solicitud de acceso a la información pública, que mostraban que ese comité había recibido una solicitud informal de agilización del proceso de revisión procedente de una persona cuyo nombre aparecía redactado en los documentos pero cuya identidad dos fuentes independientes habían confirmado a Tate.

El artículo no acusaba a Wycliffe directamente. No necesitaba hacerlo. La estructura de los hechos que presentaba hacía ese trabajo sola.

Wycliffe emitió un comunicado esa tarde negando cualquier intervención impropia y anunciando que cooperaría plenamente con cualquier investigación que se considerara pertinente. Su jefa de prensa renunció al día siguiente por razones personales, que era la fórmula habitual para algo que no era por razones personales.

Tres días después, en una reunión del gabinete que el Downing Street describió como rutinaria, Wycliffe presentó su dimisión. El comunicado oficial hablaba de motivos familiares. Nadie en Westminster creyó los motivos familiares, pero eso era también parte del procedimiento habitual y nadie esperaba otra cosa.

Graham Ellsworth, el contador de Leicester, recibió en la sexta semana del protocolo los resultados de su segunda medición de LCR. La concentración de TDP-43* había aumentado ligeramente respecto a la medición anterior. No respondía al tratamiento, o no lo hacía a la velocidad necesaria para interrumpir la progresión antes de que el daño neuronal acumulado superara el umbral de lo recuperable.

Millicent fue a Leicester un miércoles por la tarde para hablar con él y con su mujer, que se llamaba Patricia y que llevaba dieciocho meses reorganizando su vida alrededor de la enfermedad de Graham con una energía práctica que Millicent reconocía como el mismo mecanismo de defensa que había visto en Claire, en otros pacientes, en sus propios familiares a lo largo de los años: hacer lo que hay que hacer porque dejar de hacer es la única opción que no existe.

Le explicó a Graham lo que los datos decían. Le explicó las opciones que quedaban, que eran más limitadas de lo que habría querido pero que no eran ninguna: ajuste de dosis, combinación con los anticuerpos de la Línea B que Sinead tenía en fase de optimización y que podrían estar disponibles en semanas, inclusión en un protocolo de seguimiento intensivo que documentaría su progresión con el detalle que podría ser útil para otros pacientes en el futuro.

Graham la escuchó con atención. Cuando terminó, miró a su mujer un momento y luego se giró hacia Millicent.

—¿Ha hecho usted todo lo que podía hacer? —preguntó.

Millicent lo miró directamente.

—Todo lo que podía con lo que tenía.

Graham asintió lentamente.

—Entonces no es culpa suya.

Patricia Ellsworth tomó la mano de su marido sobre la mesa. Millicent miró esa mano durante un momento y luego miró a Graham.

—Lo siento —dijo.

—Ya lo sé —dijo Graham.

Millicent volvió a Londres en el último tren. Tenía el borrador del artículo en el ordenador portátil y lo abrió con la intención de trabajar durante el viaje, pero no escribió nada en la hora y cuarto que duró el trayecto. Se quedó mirando por la ventana el campo inglés oscuro pasando en sentido contrario, con el reflejo de su propia cara superpuesto sobre el paisaje exterior, y pensó en Arthur, que esa semana había perdido la capacidad de usar el sistema de predicción de texto, y en Graham, y en los otros dos pacientes sin respuesta, y luego dejó de pensar en eso porque era tarde y el tren llegaba a Euston en veinte minutos y mañana había trabajo.

Había siempre trabajo.

Cerró el ordenador y esperó a que el tren entrara en la estación.

Capítulo 10

Lo que queda

Arthur Pemberton-Ward murió un jueves de septiembre a las siete y cuarenta minutos de la mañana, en su dormitorio de Canonbury, con Claire a su lado y Helen —la nueva compañera que había encontrado dos años después de enviudar y que había aprendido a querer a Claire con la paciencia de quien sabe que no puede ocupar un lugar sino construir uno nuevo— sentada junto a la ventana.

Millicent llegó a las ocho y cuarto, cuando ya no había nada que hacer en el sentido médico pero sí en el sentido humano, que era el sentido en que había aceptado la invitación de Claire tres semanas antes, cuando Arthur todavía podía comunicarse con movimientos oculares y había deletreado su nombre en el sistema de lectura asistida con la calma específica de quien ha decidido que hay cosas que quiere que ocurran de una forma determinada y tiene todavía el tiempo justo para organizarlas.

Se quedó en el umbral del dormitorio hasta que Claire la vio y le hizo un gesto para que entrara. Se sentó en la silla del rincón, lejos de la cama, y estuvo ahí durante el tiempo que la situación requería sin decir nada que no fuera necesario decir.

Antes de salir, Claire la tomó del brazo en el corredor.

—Los últimos resultados de esta semana —dijo Claire—. TDP-43* indetectable por tercera medición consecutiva. La electromiografía de ayer muestra renervación completa en la mano derecha.

—Lo sé. Los vi anoche.

—Entonces lo sabe.

—Sí.

Claire la miró durante un momento con los ojos de su padre.

—Él también lo sabía —dijo—. Se lo dije el martes.

Millicent no respondió de inmediato.

—¿Cómo lo recibió?

—Deletreó una sola palabra. —Claire hizo una pausa—. Bien.

Millicent asintió. Salió a la calle y caminó durante cuatro manzanas antes de llamar a un taxi.

Los resultados finales del protocolo de uso compasivo se presentaron formalmente ante la MHRA en una reunión celebrada el segundo lunes de octubre, con Millicent, Victoria Crane y los dos colaboradores técnicos de la agencia que habían supervisado el proceso desde la autorización. Los datos eran los que eran, y Millicent los presentó con la misma austeridad con que presentaba cualquier dato: sin énfasis sobre los positivos ni atenuación de los negativos.

De los doce pacientes tratados con RT-43: cuatro con respuesta completa, definida como TDP-43* indetectable en LCR y reversión de los hallazgos clínicos a los niveles basales previos a la exposición. Cinco con respuesta parcial, definida como reducción superior al cincuenta por ciento en carga de TDP-43* y estabilización de la progresión sin reversión completa. Uno sin respuesta detectable, que era Graham Ellsworth. Y dos con resultados ambiguos que requerirían seguimiento adicional para clasificarse.

Claire Pemberton-Ward era el caso de respuesta más completa del protocolo y se convertiría en el caso índice del artículo.

Victoria escuchó la presentación hasta el final y luego dijo:

—¿Qué necesitas para la siguiente fase?

Era la primera vez en nueve meses que Victoria le preguntaba qué necesitaba en lugar de qué había ocurrido o qué había hecho. Millicent lo registró sin comentarlo.

Le dijo lo que necesitaba: un ensayo de fase I con un número mayor de pacientes, financiación para la optimización de la formulación intratecal y para el desarrollo de una versión de administración sistémica que pudiera prescindir de la punción lumbar, y tiempo. Tiempo era lo que más necesitaba, aunque tiempo era también lo que nadie podía darle con un documento firmado.

La reunión terminó con un acuerdo de trabajo para los siguientes pasos que Victoria describió como provisional y Millicent describió como suficiente para empezar.

Era lo mismo.

El artículo se publicó en Nature Medicine el primer viernes de noviembre bajo el título que Millicent había tardado tres semanas en formular con la precisión exacta que quería: *Iatrogenic TDP-43 conformational conversion: exosomal transmission, fibrillar architecture and therapeutic reversal with RT-43. A case series.* Lo había escrito durante meses en fragmentos, en madrugadas y en trenes y en los quince minutos entre una reunión y otra, y cuando lo leyó en versión final de galeradas tuvo la sensación particular de quien reconoce su propio trabajo sin sentirse completamente dueño de él, que era también la sensación adecuada para un artículo que describía cosas que no debería haber tenido que escribir.

La comunidad científica lo recibió con la atención que merecía, que era considerable, y con la incomodidad que también merecía, que era igualmente considerable. Los grupos de investigación en ELA lo discutieron en seminarios. Los grupos de investigación en priones y conformopatías lo discutieron en otros seminarios. Había en el artículo suficiente para que cada uno de esos grupos encontrara algo que les incumbía directamente.

En enero llegaron dos invitaciones a conferencias internacionales, una solicitud de colaboración de un grupo de Tokio que llevaba tres años trabajando en un modelo de transmisión exosomal en alfa-sinucleína, y una carta del comité científico de la OMS informando de que se había constituido un grupo de trabajo sobre biomarcadores de seguridad conformacional para ensayos clínicos de fármacos que actuaran sobre proteínas con regiones intrínsecamente desordenadas. La carta preguntaba si Millicent estaría dispuesta a presentar sus datos ante el comité en la reunión de febrero en Ginebra.

Millicent respondió que sí.

El profesor Pemberton, que llevaba meses anunciando su jubilación con la ambigüedad de quien no ha terminado de decidirla, la anunció definitivamente en noviembre y se jubiló en diciembre con una ceremonia en el departamento que Millicent asistió durante cuarenta minutos antes de volver al laboratorio con la disculpa de una reunión que era real pero que también habría podido posponerse. Pemberton lo sabía y no dijo nada, que era su forma de decir que lo entendía.

La dirección del instituto recayó en Millicent con la formalidad de un proceso que había sido informal desde mucho antes. Ella aceptó con una condición negociada y escrita: el cincuenta por ciento de su tiempo sería de laboratorio. El decano firmó sin objeción, que era también su forma de decir algo que ninguno de los dos necesitaba verbalizar.

Arjun Chowdhury recibió la oferta del MIT por tercera vez en diciembre, con el mismo salario que la segunda y una posición de investigador principal independiente que las dos anteriores no habían incluido. Era una oferta

genuinamente buena y Arjun lo sabía y Millicent lo sabía también cuando él se la mostró una tarde de diciembre con el cuaderno de tapas azules abierto sobre la mesa entre los dos.

—Es una buena oferta —dijo Millicent.

—Sí.

—¿Qué quieres hacer?

Arjun miró el cuaderno un momento.

—Hay cuatro semanas de trabajo pendiente en la optimización de la formulación sistémica de RT-43 —dijo—. Y el modelo de transmisión con el grupo de Tokio va a necesitar alguien que conozca los datos desde el principio.

—Eso no responde la pregunta.

—Lo sé. —Arjun cerró el cuaderno—. Respondo en enero.

Millicent asintió. No dijo nada más sobre eso.

Marcus Webb terminó en diciembre el certificado de bioquímica por la Open University que había comenzado dieciocho meses antes sin mencionárselo a nadie. Sinead se enteró por accidente cuando encontró los materiales del curso en la mesa del laboratorio un lunes por la mañana y Marcus regresó del almacén antes de que ella los pudiera retirar discretamente.

—¿Cuándo empezaste? —preguntó Sinead.

—El verano del año pasado.

—¿Por qué no lo dijiste?

Marcus la miró con la expresión de quien considera que la pregunta tiene una respuesta evidente.

—Porque todavía no lo había terminado —dijo.

Sinead no respondió a eso. Esa tarde se lo contó a Millicent, que escuchó sin interrumpir y al final dijo únicamente: tiene sentido, que era su forma de decir que había sabido que algo así ocurriría sin haber sabido qué exactamente.

La investigación penal contra Galen Pharma continuaba en enero, con tres ejecutivos imputados por omisión de información relevante en el proceso de aprobación del ensayo. La investigación civil seguía también su curso, con fechas de juicio estimadas para el año siguiente. Patricia Osei le había dicho a Millicent en su última reunión que el perfil del caso había cambiado desde la publicación del artículo en Nature Medicine: la evidencia de que Millicent había identificado el problema, notificado a las autoridades y desarrollado una intervención terapéutica con resultados documentados hacía más difícil construir el argumento de negligencia culpable que Hartley había planteado en las primeras sesiones.

Más difícil no significaba imposible. El proceso continuaría. Pero el eje había girado.

James Roundtree fue despedido de Galen Pharma en marzo, seis meses después de que la empresa identificara la fuente de la filtración a través de un análisis

forense de los metadatos del archivo enviado a Tate. Millicent se enteró por un correo electrónico breve que James le envió un miércoles por la tarde con dos líneas: la primera informando del hecho, la segunda diciendo que había aceptado un puesto en una firma de abogados especializada en derecho farmacéutico y que el cambio le parecía coherente con todo lo demás.

Millicent le respondió esa misma noche con tres líneas. La primera decía que lo sentía. La segunda decía que le parecía coherente también. La tercera no decía nada relevante en términos de trama pero decía algo en términos de dos personas que habían estado casadas durante nueve años y que se habían separado por razones que ninguno de los dos había terminado de explicar completamente aunque ambos las entendieran.

Esa parte de la historia no es esta historia.

Sinead O'Farrell publicó en febrero su primera línea de investigación independiente, sobre los mecanismos de incorporación de proteínas prion-like en exosomas neuronales y su papel en la propagación de conformopatías en ELA esporádica. Era una línea que no habría existido sin TDP-43* y sin los nueve meses que el laboratorio había pasado mirando exosomas con la urgencia de quien busca una solución a contrarreloj. El daño de Conformin-7 había generado, como los desastres científicos a veces generan, un mapa de trabajo que avanzaría la comprensión de la enfermedad durante años.

Eso no lo compensaba. Pero existía.

La noche anterior a su vuelo a Ginebra para la reunión del comité de la OMS, Millicent cerró el laboratorio a las diez y bajó al aparcamiento. Su coche estaba solo en la segunda fila. Mientras buscaba las llaves en el bolso, el teléfono vibró con un mensaje de Arjun que decía únicamente: *los datos de toxicidad sistémica de RT-43 en el modelo primate son limpios. Te lo mando completo mañana.*

Millicent leyó el mensaje dos veces. Luego guardó el teléfono y entró en el coche.

Se quedó sentada un momento antes de arrancar, con las manos sobre el volante y la mirada en el parabrisas que reflejaba las luces del aparcamiento en puntos que se superponían sin orden. Pensó en Graham Ellsworth, cuya progresión continuaba con una velocidad que los anticuerpos de Sinead quizás podían ralentizar pero no detener. Pensó en los dos pacientes con resultado ambiguo que seguían en seguimiento. Pensó en Arthur.

Luego arrancó el coche y salió del aparcamiento.

El vuelo a Ginebra salía a las siete de la mañana. Tenía tiempo suficiente para dormir si se daba prisa, y la presentación ante el comité de la OMS estaba preparada desde hacía tres días y no necesitaba revisión porque ya era lo que debía ser.

Había, también, suficiente trabajo pendiente para los meses siguientes como para que la lista no tuviera final visible, lo cual era exactamente la condición que Millicent Cavendish necesitaba para funcionar bien y que la ciencia, en su generosidad específica, siempre proporcionaba.

Epílogo

Manchester, octubre de 2032

El cementerio de Southern Cemetery en Chorlton-cum-Hardy era el más grande de Manchester y uno de los más grandes de Europa, dato que Millicent había leído una sola vez en algún lugar y que su memoria había conservado sin que ella le hubiera pedido que lo hiciera, que era la forma en que la memoria guardaba las cosas que importaban sin consultar si uno quería que importaran.

Llegó en taxi desde la estación de Piccadilly pasadas las once de la mañana de un domingo de octubre con esa lluvia fina del norte de Inglaterra que no moja completamente pero que tampoco deja de caer, la lluvia que su abuela llamaba calabobos y que Millicent asociaba con Manchester de una forma tan directa que cuando llovía así en Londres durante un momento siempre era aquí.

No había estado en ese cementerio desde el entierro. Treinta y seis años.

Recordaba el camino con una precisión que la sorprendió: segunda entrada por la derecha, sendero principal hasta la rotonda de los olmos, cuarta fila a la izquierda después del roble grande que seguía siendo el mismo roble aunque más ancho. La lápida era de granito gris oscuro con el nombre de Eleanor Ashfield y dos fechas que Millicent había memorizado sin proponérselo el día en que un hombre con corbata negra se las leyó en voz alta en ese mismo lugar mientras su abuela apretaba su mano con una fuerza que no era proporcional al tamaño de su abuela pero que Millicent había entendido como lo que era: la forma que tiene el cuerpo de decir lo que las palabras no alcanzan.

La lápida tenía musgo en la esquina inferior derecha. Millicent lo miró un momento y luego buscó en el bolsillo del abrigo el trozo de papel doblado que había puesto ahí esa mañana antes de salir del hotel.

Era la primera página del artículo publicado en Nature Medicine. No la había impreso para esto: la había impreso para revisar una corrección de pruebas que le habían enviado sobre una fe de erratas menor, y cuando terminó de revisarla la había guardado en el bolso sin saber exactamente por qué, o sabiéndolo pero sin formularlo todavía.

La desdobló. La leyó una vez, aunque se la sabía de memoria porque era suya y porque los primeros párrafos de un artículo propio se quedan en algún lugar entre la memoria y el cuerpo después de haberlos escrito y reescrito suficientes veces. El título. Los autores. El resumen. La primera frase de la introducción, que decía: *Las enfermedades por mal plegamiento proteico representan uno de los desafíos más fundamentales de la neurología contemporánea, no solo por su complejidad mecanística sino por la velocidad con que nuestra comprensión de ellas ha tenido que revisarse ante la evidencia.*

La dobló de nuevo en cuatro. Se agachó y la colocó en la base de la lápida, en el ángulo entre la piedra y la tierra, donde quedaba protegida de la lluvia fina por el voladizo del granito. No la sujetó con ninguna piedra ni buscó ningún otro modo de fijarla. Si el viento se la llevaba, se la llevaba.

Se quedó de pie frente a la lápida durante el tiempo que necesitó.

No había traído flores porque no había pensado en traer flores y porque tampoco estaba segura de que las flores fueran lo que correspondía aquí, aunque reconocía que era posible que eso fuera una racionalización y que la razón real fuera simplemente que no había pensado en ello. Millicent Cavendish podía diseñar un péptido capaz de interrumpir la elongación de una fibrilla amiloide a resolución atómica y olvidarse de comprar flores camino de un cementerio. Esas dos cosas coexistían sin contradicción en la misma persona, que era también la misma persona que a los once años había sostenido la mano de una mujer inconsciente en una habitación de hospital de este mismo edificio treinta y seis años atrás esperando que apretara.

No había apretado.

La lluvia continuaba con su constancia de lluvia del norte, sin prisa, sin intención de parar. Millicent tenía el cuello del abrigo subido y las manos en los bolsillos y los pies firmemente plantados en la tierra mojada frente a la lápida, con la postura de alguien que ha decidido quedarse el tiempo que sea necesario y que sabe calcular cuánto es eso.

Pensó en Arthur, que había muerto sabiendo que su hija estaba bien. Pensó en Graham Ellsworth, cuya progresión seguía con una lentitud que los anticuerpos de Sinead habían conseguido reducir pero no detener, y que había llamado al laboratorio la semana anterior para preguntar por los datos del nuevo protocolo de combinación con una voz que era la voz de alguien que todavía tiene preguntas, que era también la forma que tenía Graham Ellsworth de seguir siendo Graham Ellsworth. Pensó en los otros diez pacientes del protocolo, cada uno con su nombre y su historia y su forma particular de existir dentro de los datos que el artículo convertía en cifras porque los artículos científicos convierten las historias en cifras porque de otra forma no es posible transmitir el conocimiento de una forma que otros puedan verificar y replicar y construir sobre él, que era lo que hacía que la ciencia fuera ciencia y no otra cosa.

Pensó en Arjun, que había respondido al MIT en enero con un no definitivo que esta vez Millicent no le había pedido y que por tanto era enteramente suyo, y que desde entonces trabajaba en la optimización de la formulación sistémica de RT-43 con la concentración de quien ha decidido que está en el lugar correcto y no necesita seguir calculando si lo está. Pensó en Sinead, cuya línea de investigación sobre exosomas y conformopatías había recibido en septiembre una financiación del Consejo de Investigación Médica que le daba independencia real por primera vez en su carrera. Pensó en Marcus, que ese otoño había matriculado en el primer año del grado en bioquímica de la Open University, que era distinto del certificado que había terminado el año anterior y que cuando Millicent le preguntó por qué había respondido con la misma lógica de siempre: porque hay más.

El artículo en la base de la lápida seguía ahí. La lluvia lo había alcanzado por un lateral y el papel estaba empezando a ondularse levemente por el borde, como los papeles cuando el agua los toca y los convierte en otra textura de sí mismos.

Millicent lo miró un momento.

No lo había dejado como una ofrenda. No era ese el gesto ni era ese el vocabulario que correspondía entre ella y Eleanor Ashfield, entre ella y la pregunta que tenía once años y que había tardado treinta y seis en formularse como investigación y como respuesta y como artículo publicado en una revista con revisión por pares. Era otra cosa. Era el gesto de alguien que termina una conversación larga que tuvo que interrumpirse antes de que ninguna de las dos partes quisiera, la forma de decir: aquí está lo que encontré, lo que perdí en el camino y lo que construí con los pedazos, lo que no alcanzó y lo que alcanzó más de lo que esperaba.

Era una respuesta.

Se quedó el tiempo que necesitó, que no fue mucho más. Luego se dio la vuelta y caminó por el sendero de vuelta a la salida del cementerio con las manos en los bolsillos y la lluvia en los hombros del abrigo, caminando como camina alguien que sabe adónde va a continuación.

Tenía un vuelo a las cinco hacia Ginebra. El comité de la OMS se reunía mañana lunes con la presencia de representantes de dieciséis países y Millicent presentaría los datos de RT-43 ante ese comité a las diez de la mañana con la misma precisión con que los había presentado ante todos los demás desde el principio, sin énfasis innecesario y sin atenuación de los límites, porque los datos eran lo que eran y su trabajo era transmitirlos con fidelidad para que otros pudieran hacer con ellos lo que ella no pudiera hacer sola.

El taxi que había pedido desde el cementerio la esperaba en la verja de la entrada con el motor en marcha. El conductor era un hombre joven con un acento del norte que le preguntó a la estación, supongo, al verla entrar con el abrigo mojado.

—A la estación —dijo Millicent.

Cerró la puerta y el taxi arrancó por la calle mojada hacia el centro de Manchester.

Afuera, en el cementerio, el artículo continuaba en la base de la lápida de Eleanor Ashfield. La lluvia lo seguía alcanzando por el lateral. Para cuando el taxi llegara a Piccadilly el papel estaría completamente empapado y para cuando Millicent embarcara en Ginebra las palabras habrían empezado a disolverse en la piedra y en la tierra, que era también una forma de que existieran, distinta de la forma en que existían en la revista y en los servidores del UCL y en los cuadernos de Arjun y en la memoria de las personas que los habían leído, pero una forma.

La lluvia seguía cayendo sobre Manchester con la constancia de siempre.

"TDP-43 no muere dentro de la neurona. La abandona. Y lo que deja atrás es peor que su ausencia: es su sombra mal plegada, buscando a quién imitar."

— Millicent Cavendish,
conferencia en el UCL,
marzo 2032